

4ª edição

# *Reumatologia*

## Diagnóstico e Tratamento

*Marco Antonio P. Carvalho | Cristina Costa Duarte Lanna*

*Manoel Barros Bertolo | Gilda Aparecida Ferreira*









# *Reumatologia*

## Diagnóstico e Tratamento

*4ª edição*





---

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

---



# *Reumatologia*

## Diagnóstico e Tratamento

*4ª edição*

ORGANIZADORES

*Marco Antonio P. Carvalho*  
*Cristina Costa Duarte Lanna*  
*Manoel Barros Bertolo*  
*Gilda Aparecida Ferreira*





Os autores deste livro e a AC FARMACÊUTICA LTDA., uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional, empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas (p. ex., site da Anvisa, do Bulário ou dos laboratórios farmacêuticos), de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estejam corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.

Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Reumatologia: diagnóstico e tratamento

Copyright © 2014 by

**AC FARMACÊUTICA**

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da Editora.

Travessa do Ouvidor, 11  
Rio de Janeiro, RJ – CEP 20040-040

Alameda Arapoema, 659 – Sala 06  
Barueri, SP – CEP 06460-080

Esta é uma publicação



**Direção executiva e comercial:** Silvio Araujo | André Araujo

**Editora executiva:** Natalie Gerhardt | **Analistas editoriais:** Christine Dieguez e Vivian Albuquerque

**Contatos:** [acfarmaceutica@grupogen.com.br](mailto:acfarmaceutica@grupogen.com.br) | [www.acfarmaceutica.com.br](http://www.acfarmaceutica.com.br)

**São Paulo:** (11) 5641-1870 | **Rio de Janeiro:** (21) 3543-0770

Editoração Eletrônica: Estúdio Castellani

Capa: Design Monnerat

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO**  
**SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

R345

4. ed.

Reumatologia: diagnóstico e tratamento / organizadores Marco Antonio P. Carvalho ...

[et al.]. – 4. ed. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

il.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-8114-186-2

1. Reumatologia. I. Carvalho, Marco Antonio P. (Marco Antonio Parreiras).

13-05537

CDD: 616.723

CDU: 616-002.77



À Vera Alice, meu equilíbrio, minha mulher amada; à Carolina e ao Leonardo,  
meus filhos queridos; à Tainá e ao Lucas, meus netos encantadores!

**MARCO ANTONIO P. CARVALHO**

Dedico este livro à minha família, pessoas que sempre me incentivaram e que me ajudam  
a ser o que sou: meus pais, José Carlos e Diva; meus irmãos Marisa, Henrique  
e Maura; meu marido, Raul, e meus filhos, Marcos e Alice. Aos meus mestres.

**CRISTINA COSTA DUARTE LANNA**

Dedico este livro aos meus pais, Apolinar e Carmen,  
à minha esposa Ingrid e aos meus filhos Beatriz e Marcos.

**MANOEL BARROS BERTOLO**

Dedico este livro à equipe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (UFMG),  
que é o meu estímulo permanente, e à minha querida família, em especial meus pais,  
irmãos e meu filho Leonardo Ferreira Santiago, pelo amor e apoio incondicional.

**GILDA APARECIDA FERREIRA**







## ORGANIZADORES

### **Marco Antonio P. Carvalho**

Doutor e Professor-Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG (1996-2010). Preceptor da Residência Médica em Reumatologia do HC/UFMG. Coordenador do Ambulatório de Espondiloartrites do HC/UFMG (1982-2012).

### **Cristina Costa Duarte Lanna**

Reumatologista. Professora-Associada, Doutora, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Coordenadora do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

### **Manoel Barros Bertolo**

Professor Livre-docente e Coordenador da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Superintendente do Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp.

### **Gilda Aparecida Ferreira**

Professora Adjunta de Reumatologia e Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.







## COLABORADORES

### **Achiles Almeida Cruz Filho**

Doutor e Livre-docente em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG).

### **Adil Muhib Samara**

Professor Titular de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e da Pontifícia Universidade Católica (PUC)/Campinas, São Paulo. Professor Emérito da Unicamp. Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (1974-1976). Presidente da Liga Pan-americana de Associações Reumatológicas (1986-1990). Recebeu o Panamerican President Gold Medal Award (2002) e o Panamerican Master Award of Rheumatology (2008). Membro da Academia de Medicina de São Paulo (cadeira 91) (2003). Presidente da Academia Brasileira de Reumatologia (2002-2004). Mestre pelo American College of Rheumatology (2011).

### **Adriana Maluf Elias Sallum**

Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Ciências pela FMUSP. Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

### **Adriana Maria Kakehasi**

Professora Adjunta de Reumatologia na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### **Alessandra Dellavance**

Mestre em Fisiopatologia Experimental pela disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Doutora em Ciências pela disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Assessoria científica do Instituto de Pesquisa de Desenvolvimento, Grupo Fleury.

### **Aléxia M. Abuhid Lopes**

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Especialização (*fellow*) em Radiologia Musculoesquelética na Duke University (Estados Unidos). Médica radiologista da Clínica Axial Medicina Diagnóstica, Minas Gerais.

### **Ana Luisa Garcia Calich**

Doutora em Medicina (Reumatologia) pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Assistente de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (FMUSP).

### **Anamaria Jones**

Doutora em Ciências, especialista em Reumatologia e Fisioterapeuta pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

### **Ana Paula Toledo Del Rio**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Jundiaí, São Paulo. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Municipal Dr. Mário Gatti e em Reumatologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pós-graduanda (Mestrado) em Clínica Médica. Médica Assistente da Disciplina de Reumatologia da Unicamp.

### **André Couto Godinho**

Ortopedista Residente do Grupo de Ombro do Hospital Ortopédico Lifecenter, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

### **Antônio Carlos Ximenes**

Chefe do Departamento de Medicina Interna do Hospital Geral de Goiânia Doutor Alberto Rassi. Doutor em Reumatologia pela Universidade de São Paulo (USP). Coordenador Científico do Centro Internacional de Pesquisa (CIP).



**Antônio César Mezêncio da Silveira**

Professor Adjunto da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutor e Mestre em Ortopedia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) e Membro Titular da Associação Brasileira de Medicina e Cirurgia do Tornozelo e Pé.

**Antônio José Lopes Ferrari**

Doutor em Reumatologia. Responsável pelo Setor de Doenças Microcristalinas da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Antônio Scafuto Scotton**

Chefe do Serviço e da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais. Membro Titular da Sociedade Brasileira e Mineira de Reumatologia e Mestre em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Blanca Elena Rios Gomes Bica**

Professora Adjunta de Reumatologia. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ). Responsável pelo Setor de Reumatologia do Adolescente do HUCFF/UFRJ. Ex-presidente da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (Soperj).

**Boris A. Cruz**

Chefe do Departamento de Reumatologia do Instituto Biocor, Minas Gerais.

**César Maia Mezêncio**

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT). Especialista em Medicina e Cirurgia do Tornozelo e Pé.

**Charles Helden Moura de Castro**

Doutor em Reumatologia. Médico Assistente do Setor de Doenças Osteometabólicas da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Clóvis Artur Almeida da Silva**

Professor-associado e Livre-docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Cynthia Torres França da Silva**

Reumatologista Pediátrica do Hospital Municipal da Piedade, Rio de Janeiro. Especialista em Reumatologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)/Associação Médica Brasileira (AMB). Especialista em Reumatologia Pediátrica pelo Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG/UFRJ). Membro do Comitê de Reumatologia Pediátrica da SBR e da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (Soperj). Membro do Grupo de Trabalho de Febre Reumática da Soperj.

**Débora Cerqueira Calderaro**

Reumatologista. Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Mestre pelo Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – Gastroenterologia da UFMG. Aluna do Programa de Pós-Graduação (Doutorado) em Medicina Tropical da UFMG.

**Demercindo Brandão Neto**

Presidente da Associação Mineira de Perícia Médica. Professor de Medicina Legal da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Médico-legista aposentado do Instituto Médico-Legal (IML). Especialista em Medicina do Trabalho. Médico da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Eduardo Costa Ferreira**

Professor-assistente de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Eduardo de Paiva Magalhães**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Residência Médica em Reumatologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Especialista em Medicina Física e Reabilitação pela Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas (FCM)/Unicamp.

**Eliane Maria Ingrid Amstalden**

Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica (PUC)/Campinas-SP. Residência Médica e Doutorado em Anatomia Patológica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pós-doutorado em Patologia na Harvard Medical School (Estados Unidos). Professor-associado e Responsável pela área de Patologia Osteoarticular e Partes Moles do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM)/Unicamp.

**Érica Vieira Serrano**

Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Professora de Reumatologia pela Emescam (ES). Reumatologista Assistente do Hospital das Clínicas da UFES. Membro da Comissão de Síndrome de Sjögren da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

**Evandro Barros Naves**

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Médico radiologista na Clínica Radiológica Javert Barros, Minas Gerais.

**Fabiana de Miranda Moura dos Santos**

Mestre em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

**Fernando Corradi Fonseca Drumond**

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT) e da Sociedade Brasileira de Quadril. Membro Titular do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Belo Horizonte, do Hospital Ortopédico e do Hospital Lifecenter.



**Fernando Henrique Carlos de Souza**

Médico Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo (FMUSP). Assistente do Ambulatório de Miopatias Inflamatórias e do Centro de Medicamentos de Alta Complexidade (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

**Flavia Patrícia Sena Teixeira Santos**

Reumatologista. Título de Especialista em Reumatologia e Área de Atuação em Reumatologia Pediátrica. Coordenadora do Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM).

**Gilberto Antônio Xavier Júnior**

Coordenador da Clínica de Reumatologia, Reabilitação e Medicina Física do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Supervisor e Preceptor do Programa de Residência Médica em Reumatologia do IPSEMG. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Felício Rocho (HFR), Minas Gerais. Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

**Glaidson G. Godinho**

Doutor e Mestre em Ortopedia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Ex-Presidente das Sociedades Brasileira e Sul-Americana de Cirurgia de Ombro e Cotovelo. Secretário da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT). Membro do Corpo Editorial da Revista Brasileira de Ortopedia (RBO). Cirurgião Chefe do Grupo de Ombro dos Hospitais Ortopédico e Lifecenter, Belo Horizonte, MG.

**Guilherme Moreira de Abreu e Silva**

Professor Convidado do Departamento do Aparelho Locomotor da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFGM). Mestre em Medicina pela UFGM. Preceptor da Residência Médica do Hospital das Clínicas (HC/UFGM).

**Gustavo Gomes Resende**

Médico Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFGM).

**Hilton Seda**

Professor Emérito da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Professor Honoris Causa da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Mestre pela Reumatologia Pan-Americana (título outorgado pela PANLAR, em 2006). Membro Emérito da Academia Brasileira de Reumatologia. Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (1968-1970).

**Isidio Calich**

Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Ex-assistente da Disciplina de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (FMUSP). Membro do Corpo Clínico do Hospital Sírio Libanês, São Paulo.

**Jamil Natour**

Professor Livre-docente de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**João Francisco Marques Neto**

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica (Reumatologia) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Coordenador do Projeto Nacional de Educação Continuada em Doenças Osteoarticulares e Osteometabólicas (Projeto Educost).

**João Manuel Cardoso Martins**

Professor de Clínica Médica e Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC), Paraná.

**Joaquim E. G. Gomes**

Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Médico ultrassonografista na Clínica Radiológica Javert Barros, Minas Gerais.

**José Alexandre Mendonça**

Médico Reumatologista. Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), São Paulo. Doutorado na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) em Ultrassom Articular. Especialização de Ultrassonografia em Reumatologia na Università Politecnica delle Marche, Itália. Coordenador da Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Membro do grupo Panamericano de Ultrassom em Reumatologia.

**Jozelia Rêgo**

Professora Adjunta de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG). Doutora em Ciências da Saúde pela UFG. Coordenadora de Planejamento do Curso de Medicina da UniEVANGÉLICA, Anápolis, Goiás.

**Leandro Tanure**

Reumatologista Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM).

**Leonardo Maurício Diniz**

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFGM). Membro do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas (HC/UFGM).

**Letícia Trivellato Gresta**

Médica Anatomopatologista. Mestre em Patologia Médica pela UFGM. Professora da Faculdade de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES).

**Lilian Tereza Lavras Costallat**

Formada em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Reumatologista com Residência Médica pela Unicamp. Professora Titular de Reumatologia da Unicamp. Diretora da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (2002-2006). Pesquisadora do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Lúcia Maria de Arruda Campos**

Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Ciências pela FMUSP. Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.



**Luís Eduardo Coelho Andrade**

Professor Adjunto, Livre-docente e Coordenador da Câmara de Pós-Graduação e Pesquisa da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Luiz Claudio Lacerda**

Ortopedista e Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Luiz Severiano Ribeiro**

Preceptor do Programa de Residência de Reumatologia do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Doutor em Saúde Pública (Área de Concentração em Epidemiologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG).

**Luiza Helena Ribeiro**

Reumatologista e Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Marcelo de Medeiros Pinheiro**

Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Marcelo da Silva Kaminski**

Médico Especialista em Clínica Médica e Reumatologia. Professor de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC), Paraná, no período de 1992-2005.

**Marcelo de Souza Pacheco**

Professor-assistente I da disciplina de Reumatologia da Universidade Severino Sombra. Médico Reumatologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro.

**Marco Antônio Percope de Andrade**

Professor-associado do Departamento do Aparelho Locomotor da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador do Serviço de Ortopedia e da Residência Médica do Hospital das Clínicas (HC/UFMG).

**Marcos Borato Viana**

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Professor Emérito da Faculdade de Medicina (FM/UFMG). Membro do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas (HC/UFMG). Mestre pela UFMG e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisador do CNPq.

**Maria Raquel da Costa Pinto**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Residência em Clínica Médica na Santa Casa de Belo Horizonte. Residência em Reumatologia do Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Membro titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia Médica. Assistente e Preceptora da Residência do Serviço de Reumatologia

do Hospital das Clínicas (HC/UFMG). Coordenadora do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do HC/UFMG.

**Maria Vitória Pádua de Quintero**

Médica Reumatologista (área de atuação em Reumatologia Pediátrica). Coordenadora do Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de Belo Horizonte. Presidente do Comitê de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Mineira de Pediatria (2013-2015).

**Maria Teresa Terrieri**

Chefe do setor de Reumatologia Pediátrica. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Maurício Etchebehere**

Professor Doutor do Departamento de Ortopedia e Traumatologia e Chefe da Oncologia Ortopédica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo.

**Meire A. Tostes Cardoso**

Hematologista Pediátrica do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Milton Helfenstein Jr.**

Assistente Doutor da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestre e Doutor em Reumatologia pela EPM/Unifesp. Tese de Doutorado sobre Lesões por Esforços Repetitivos/Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho. Coordenador da Comissão de Reumatologia Ocupacional da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Membro da Sociedade Brasileira de Perícias Médicas. Membro Titular da Pan American League of Associations for Rheumatology. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

**Neusa Pereira da Silva**

Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Nilzio Antonio da Silva**

Professor Titular de Reumatologia da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

**Olívio Brito Malheiro**

Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Mestre em Reumatologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Paula Piedade Garcia**

Médica Patologista. Professora de Patologia da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas), Minas Gerais. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).



**Paulo Ivan Ferreira Guimarães**

Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), MG. Professor de Medicina da Unimontes e da Fundação Norte-Mineira de Ensino Superior (Funorte). Médico Reumatologista dos Hospitais Santa Casa e Pronto Socor, Montes Claros, MG. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

**Paulo Louzada-Júnior**

Professor Livre-docente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP).

**Percival Degraça Sampaio Barros**

Assistente Doutor da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP). Coordenador do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). Coordenador da Comissão de Esclerose Sistêmica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Coordenador do Grupo de Estudos de Esclerose Sistêmica da Liga Pan-americana de Associações de Reumatologia (PANLAR).

**Rachel Fernandes**

Professora-assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Coordenadora do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas (HC/UFMG).

**Rafael de Oliveira Fraga**

Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM/UFJF), Minas Gerais. Mestre em Ciências Biológicas pela UFJF. Membro Titular das Sociedades Brasileira e Mineira de Reumatologia.

**Renê D. R. de Oliveira**

Médico Assistente e Preceptor da Residência Médica em Reumatologia da Divisão de Imunologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Pós-doutor pela University of Glasgow, Reino Unido.

**Ricardo da Cruz Lage**

Mestre em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC/UFMG). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

**Ricardo Fuller**

Assistente Doutor do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP). Coordenador do Grupo de Osteoartrite do HC/FMUSP. Coordenador do Grupo de Anti-inflamatórios da Comissão de Farmácia do HC/FMUSP.

**Rita de Cássia Corrêa Miguel**

Professora de Reumatologia da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas), MG. Mestre em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Rita N. V. Furtado**

Reumatologista e Fisiatra. Professora Afiliada da disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Mestrado e Doutorado pela EPM/Unifesp.

**Roger A. Levy**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio). Treinamento na área de Reumatologia no Hospital for Special Surgery da Cornell University Medical School e Doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica/Imunologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto da Disciplina de Reumatologia da UFRJ.

**Ronan Rodrigues Rego**

Psiquiatra-psicoterapeuta existencial. Preceptor da Residência Médica em Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

**Rosa Weiss Telles**

Reumatologista, Doutora e Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG). Subcoordenadora do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC/UFMG).

**Rubens Bonfiglioli**

Professor Doutor em Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professor de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC)/Campinas, São Paulo, cursos de Medicina, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Membro da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2012-2014).

**Samuel Katsuyuki Shinjo**

Doutor, Médico Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP). Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da FMUSP.

**Sandra Mara Meireles**

Fisioterapeuta. Especialista em Reumatologia, Mestre em Reabilitação e Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Sandro Félix Perazzio**

Doutor em Reumatologia. Médico Assistente do Setor de Doenças Reumáticas Autoimunes da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Sérgio Nogueira Drumond**

Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor Adjunto da UFMG. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT), da Sociedade Brasileira de Quadril e da Sociedade Internacional de Ortopedia e Traumatologia. Chefe do Serviço de Cirurgia do Quadril do Hospital Ortopédico e do Hospital Belo Horizonte, MG. Membro Titular do Corpo Clínico do Hospital Lifecenter. Membro Titular do Serviço de Ortopedia do Hospital Lifecenter.



**Sheila Knupp Feitosa de Oliveira**

Professora-associada de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
Chefe do Serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG/UFRJ).  
Membro da Academia Brasileira de Reumatologia.

**Tatiana Freitas Tourinho**

Internista e Reumatologista. Professora Adjunta da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Rio Grande do Sul.

**Valéria Valim**

Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica

e Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

**Vinicius Domingues**

Residente de Clínica Médica do New York Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical College (Estados Unidos).

**Viviane Angelina de Souza**

Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM/UFJF), Minas Gerais.  
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e Mestre em Saúde pela UFJF.



## PREFÁCIO À QUARTA EDIÇÃO

É com muita alegria e orgulho que lançamos a quarta edição do livro *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*.

Os autores e colaboradores desta tradicional obra da reumatologia brasileira continuam buscando cumprir os objetivos de ensinar, informar e atualizar. Foram muitos avanços na área da reumatologia nos últimos anos relacionados à patogênese das doenças, ao uso de métodos de imagem para o diagnóstico e para o acompanhamento do tratamento, além dos novos medicamentos que podem proporcionar melhor qualidade de vida para milhares de pacientes com doenças reumáticas no Brasil.

A revisão cuidadosa dos capítulos da terceira edição e o acréscimo de novos tornaram esta edição mais moderna, mais adequada para atender às expectativas de públicos tão diversos quanto os estudantes de medicina, os reumatologistas e todos os médicos e profissionais de saúde que atendem pessoas com queixas musculoesqueléticas, sejam localizadas ou como parte de doenças sistêmicas. São 48 capítulos que abrangem conceitos básicos sobre as estruturas dos tecidos que compõem o sistema musculoesquelético, sobre o sistema imune e a patogênese, epidemiologia e manifestações clínicas dessas enfermidades, além das novas diretrizes para o diagnóstico e tratamento.

Permanece, acima de tudo, o cuidado com a relação médico-paciente, com a pessoa que adoece, pois esta é a arte na Medicina. Todo esse esforço conjunto tem como objetivo final o atendimento do paciente com qualidade técnica e com compreensão das diversas falhas e anseios do ser humano.

A professora Gilda Aparecida Ferreira, colaboradora como autora de capítulos nas edições anteriores, amiga de longa data, uniu-se ao grupo de organizadores da obra nesta nova edição, contribuindo com seu conhecimento e experiência.

Esta edição traz uma novidade que é a versão digital da obra, o *e-book*. Com essa tecnologia podemos transportar o livro para computadores, celulares, *tablets*, acompanhando a transformação de hábitos, a nosso ver, saudável, e permitindo a mais leitores o acesso ao conhecimento sobre as doenças reumáticas.

Nossos sinceros agradecimentos a todos os autores que se dedicaram a revisar temas tão importantes, usando a literatura médica e a experiência. É tão ou mais nobre do que isso, que se dispuseram a compartilhar esse conhecimento.

Agradecemos à AC Farmacêutica, selo editorial do GEN | Grupo Editorial Nacional, pela confiança depositada nesta obra.

*Os organizadores*







## PREFÁCIO À PRIMEIRA EDIÇÃO (1996)

Há muito, nós, reumatologistas brasileiros, estamos em falta com os estudantes de Medicina e os clínicos gerais, por não lhes apresentar um livro especificamente planejado para eles. Os últimos compêndios de reumatologia editados em nossa terra já datam de uma década, e nenhum deles objetivava suprir o estudante ou o clínico geral dos conhecimentos básicos e discutir os problemas práticos da clínica diária. Com este livro, bastante atualizado, os autores procuram preencher essas lacunas.

Mais ainda, dedicados professores que são – objetivando apoiar aquele que se defronta com dificuldades para diagnosticar e tratar os pacientes reumáticos –, planejam textos que, acima de tudo, facilitarão didaticamente o estudo das doenças reumáticas e seu tratamento.

Os temas foram elaborados de forma que, progressivamente, evoluam dos conceitos básicos da patologia para os dados que complementam o diagnóstico, laboratorial ou por imagens, e a interpretação dos sinais e sintomas no ser humano afetado por inflamações ou degenerações das articulações. Antes de abordarem as alterações sistêmicas, os autores julgaram conveniente apresentar as formas mais simples de artropatias como se apresentam à consulta – artrites dos membros superiores e inferiores, artrites dos diversos segmentos da coluna vertebral, periartrites e tendinites.

Ao final, apresentam as grandes afecções que repercutem sobre todo o sistema locomotor e abrangem lesões viscerais, que são da pele e anexos até o sistema hematopoiético, aparelhos respiratório, circulatório e digestivo, rins e sistema nervoso (central e periférico), inclusive órgãos dos sentidos.

De posse desses conhecimentos, o clínico estará em condições de compreender melhor o paciente que o procura, ator-

mentado por problemas incapacitantes, que progressivamente lhe roubam a capacidade de se locomover, vestir-se e desempenhar suas atividades. Compreenderá o cerco das trevas em que esse paciente se vê embrenhado, receando cair no tão temível “entrevamento”, que hoje felizmente já se pode evitar e, muitas vezes, também corrigir, devido ao progresso das cirurgias de substituição das articulações.

Além disso, poderá compreender os temores e as ansiedades do ser humano que o procura e ajudá-lo a se defender dos agentes multifatoriais que, em conjunto, o trazem tolhido. Essa parceria ativa levará o paciente a se curar e a superar tanto sofrimento.

Na certeza de que tais objetivos foram plenamente atingidos pelos coautores, apresentamos uma obra atualizada, didaticamente organizada e que visa, acima de tudo, a monitorar estudantes e clínicos nessa tarefa magnífica que é a reconstrução do ser humano atingido em seu modo de se situar e se mover no mundo de dificuldades que o cerca.

Felicitos por isso os doutores Caio Moreira e Marco Antonio P. Carvalho, com quem tenho a honra de conviver há longos e profícuos anos, seja no ensino, seja na clínica dessas doenças. Parafraseando Luiz Testut, que, no prefácio do seu monumental *Tratado de Anatomia Humana*, dizia que a anatomia, quando bem compreendida, passa a ser amada, afirmo que a reumatologia, graças aos seus avanços extraordinários, deixou de ser a especialidade ingrata que só tratava doenças incuráveis. Isso não é mais verdadeiro. Quando bem estudadas e corretamente diagnosticadas, essas doenças abrem caminho para o estabelecimento de relações sadias entre médico e paciente – a ponto de transformar a reumatologia em uma aliada na luta vitoriosa contra o mal reumático.

Geraldo Guimarães da Gama  
Membro da Academia Mineira de Medicina  
Membro da Academia Brasileira de Reumatologia  
(★1922-†2012)







## SEÇÃO I

### INTRODUÇÃO À REUMATOLOGIA

#### 1 O tecido conjuntivo e o sistema musculoesquelético 3

Rita de Cássia Corrêa Miguel  
Gustavo Gomes Resende  
Paula Piedade Garcia  
Letícia Trivellato Gresta

#### 2 Etiopatogenia das doenças reumáticas 14

Luís Eduardo Coelho Andrade  
Sandro Félix Perazzio  
Charles Helden Moura de Castro  
Antônio José Lopes Ferrari

#### 3 Aspectos psicossociais das doenças reumáticas 33

João Manuel Cardoso Martins  
Marcelo da Silva Kaminski

## SEÇÃO II

### AVALIAÇÃO DO PACIENTE REUMÁTICO

#### 4 Anamnese e exame físico 41

Eduardo de Paiva Magalhães  
Adil Muhib Samara

#### 5 O laboratório nas doenças reumáticas 65

Alessandra Dellavance  
Neusa Pereira da Silva  
Marcelo de Medeiros Pinheiro  
Antônio José Lopes Ferrari  
Luís Eduardo Coelho Andrade

#### 6 Imaginologia 82

Evandro Barros Naves  
Joaquim E. G. Gomes  
José Alexandre Mendonça  
Aléxia M. Abuhid Lopes

## SEÇÃO III

### SÍNDROMES DOLOROSAS REGIONAIS E SISTÊMICAS

#### 7 Diagnóstico diferencial das artrites 117

Manoel Barros Bertolo

#### 8 Doenças da coluna vertebral 121

Jamil Natour  
Luiz Claudio Lacerda  
Luiza Helena Ribeiro

#### 9 Ombro 128

Gláydson G. Godinho  
André Couto Godinho

#### 10 Cotovelo, punho e mão 145

Gilda Aparecida Ferreira  
Olívio Brito Malheiro

#### 11 Quadril 162

Sérgio Nogueira Drumond  
Fernando Corradi Fonseca Drumond

#### 12 Joelho 186

Marco Antônio Percope de Andrade  
Guilherme Moreira de Abreu e Silva

#### 13 Tornozelo e pé 197

Antônio César Mezêncio da Silveira  
César Maia Mezêncio



- 14** **Fibromialgia** 210  
Marco Antonio P. Carvalho  
Ronan Rodrigues Rego
- 15** **Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho** 222  
Milton Helfenstein Jr.
- 16** **Aspectos médico-legais das doenças relacionadas ao trabalho** 231  
Demercindo Brandão Neto

#### SEÇÃO IV

### DOENÇAS DEGENERATIVAS E METABÓLICAS

- 17** **Osteoartrite** 241  
Hilton Seda  
Ricardo Fuller
- 18** **Artrites microcristalinas** 258  
Gilberto Antônio Xavier Júnior  
Paulo Ivan Ferreira Guimarães
- 19** **Doenças osteometabólicas** 273  
Adriana Maria Kakehasi  
João Francisco Marques Neto  
Tatiana Freitas Tourinho
- 20** **Artropatias endócrinas** 296  
Luiz Severiano Ribeiro  
Leonardo Maurício Diniz

#### SEÇÃO V

### DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DO TECIDO CONJUNTIVO NO ADULTO

- 21** **Artrite reumatoide** 303  
Maria Raquel da Costa Pinto  
Manoel Barros Bertolo  
Adriana Maria Kakehasi  
Marco Antonio P. Carvalho
- 22** **Síndrome de Sjögren** 329  
Valéria Valim  
Érica Vieira Serrano  
Leandro Tanure
- 23** **Espondiloartrites** 340  
Gustavo Gomes Resende  
Ricardo da Cruz Lage  
Marco Antonio P. Carvalho
- 24** **Lúpus eritematoso sistêmico** 378  
Cristina Costa Duarte Lanna  
Gilda Aparecida Ferreira  
Rosa Weiss Telles

- 25** **Esclerose sistêmica** 411  
João Francisco Marques Neto  
Ana Paula Toledo Del Rio  
Percival Degrava Sampaio Barros
- 26** **Doenças inflamatórias musculares** 433  
Fernando Henrique Carlos de Souza  
Samuel Katsuyuki Shinjo
- 27** **Síndromes vasculíticas** 441  
Ana Luisa Garcia Calich  
Isidio Calich
- 28** **Doenças indiferenciadas, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de superposição** 467  
Lílian Tereza Lavras Costallat
- 29** **Síndrome antifosfolipídica** 474  
Roger A. Levy  
Vinicius Domingues  
Marcelo de Souza Pacheco
- 30** **Doenças reumáticas e gravidez** 485  
Maria Vitória Pádua de Quintero  
Cristina Costa Duarte Lanna

#### SEÇÃO VI

### DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DO TECIDO CONJUNTIVO NA INFÂNCIA

- 31** **Febre reumática** 507  
Cristina Costa Duarte Lanna  
Maria Vitória Pádua de Quintero
- 32** **Artrite idiopática juvenil** 522  
Flavia Patrícia Sena Teixeira Santos  
Maria Teresa Terreri  
Maria Vitória Pádua de Quintero
- 33** **Lúpus eritematoso sistêmico na infância** 537  
Lúcia Maria de Arruda Campos  
Adriana Maluf Elias Sallum  
Clóvis Artur Almeida da Silva
- 34** **Esclerose sistêmica na infância** 545  
Sheila Knupp Feitosa de Oliveira
- 35** **Polimiosite e dermatomiosite na infância** 554  
Sheila Knupp Feitosa de Oliveira
- 36** **Síndromes vasculíticas na infância** 561  
Blanca Elena Rios Gomes Bica  
Cynthia Torres França da Silva



**SEÇÃO  
VII****MISCELÂNEA**

- 37 Hemopatias com manifestações articulares 573**  
*Marcos Borato Viana*  
*Rachel Fernandes*  
*Meire A. Tostes Cardoso*
- 38 Artrites piogênicas 586**  
*Rubens Bonfiglioli*
- 39 Artrites infecciosas de diversas causas 591**  
*Nilzio Antonio da Silva*  
*Antônio Carlos Ximenes*  
*Jozelia Rêgo*
- 40 Tumores ósseos, articulares e periarticulares 606**  
*Eliane Maria Ingrid Amstalden*  
*Maurício Etchebehere*
- SEÇÃO  
VIII**
- TRATAMENTO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS**
- 41 Fundamentos do tratamento do paciente reumático 627**  
*Marco Antonio P. Carvalho*  
*Eduardo Costa Ferreira*
- 42 Anti-inflamatórios não esteroides 636**  
*Antônio Scafuto Scotton*  
*Rafael de Oliveira Fraga*  
*Viviane Angelina de Souza*

- 43 Corticosteroides 648**  
*Achiles Almeida Cruz Filho*  
*Boris A. Cruz*
- 44 Drogas modificadoras do curso da doença e imunossupressores 654**  
*Rosa Weiss Telles*  
*Manoel Barros Bertolo*
- 45 Medicamentos imunobiológicos 668**  
*Renê D. R. de Oliveira*  
*Paulo Louzada-Júnior*
- 46 Reabilitação em doenças reumáticas 684**  
*Jamil Natour*  
*Sandra Mara Meireles*  
*Anamaria Jones*
- 47 Infiltração 687**  
*Rita N. V. Furtado*
- 48 Infecções em reumatologia 698**  
*Gilda Aparecida Ferreira*  
*Fabiana de Miranda Moura dos Santos*  
*Débora Cerqueira Calderaro*

**APÊNDICE****Classificação, nomenclatura e codificação das doenças reumáticas 707****ÍNDICE REMISSIVO****715**







“O verdadeiro mestre não é aquele que ensina,  
é aquele que de repente  
descobre que aprende”

**JOÃO GUIMARÃES ROSA**







# Introdução à reumatologia

CAPÍTULO 1	O tecido conjuntivo e o sistema musculoesquelético	3
CAPÍTULO 2	Etiopatogenia das doenças reumáticas	14
CAPÍTULO 3	Aspectos psicossociais das doenças reumáticas	33







# O tecido conjuntivo e o sistema musculoesquelético

Rita de Cássia Corrêa Miguel

Gustavo Gomes Resende

Paula Piedade Garcia

Letícia Trivellato Gresta

## INTRODUÇÃO

O conceito de “reumatismo” remonta a cerca de 2,4 mil anos, e o termo *rheuma* (em grego, fluído ou fluxo) foi encontrado em parte da obra de Hipócrates de Cós (460 a.C. a 380 a.C.). Ele acreditava que o reumatismo era como um fluxo que escoria para as articulações. Na Grécia antiga, utilizava-se *rheuma* como sinônimo de *catarros*, de acordo com os conceitos humorais então vigentes, segundo os quais esse humor de composição alterada, proveniente do cérebro, atingiria as articulações. Nessa época as doenças baseavam-se no adoecimento de quatro humores: sangue, muco (*fleuma*), bile (amarela e escura) e água.<sup>1</sup>

O conceito humoral de “reumatismo” elaborado àquela época, não delimitava, entretanto, um grupo de doenças autônomas e, até hoje, infelizmente, ainda há médicos que rotulam os pacientes como portadores de “reumatismo”.

As doenças reumáticas, de uma forma ou de outra, afetam milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, situam-se entre as principais causas de incapacidade e afastamento do trabalho.<sup>2</sup>

Somam-se mais de 200 doenças reumáticas, reconhecidas e classificadas pelo Colégio Americano de Reumatologia, que acometem as pessoas através das mais variadas formas. Há doenças que acometem somente as articulações; outras envolvem apenas as estruturas periarticulares (músculos, ligamentos, bursas e tendões); em outras doenças sistêmicas não reumáticas, o sistema musculoesquelético é tão afetado quanto os órgãos internos, e, finalmente, as doenças difusas do tecido conjuntivo levam a injúrias do sistema musculoesquelético, da pele e de quaisquer órgãos da economia corporal.

## O TECIDO CONJUNTIVO E O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

O tecido conjuntivo e o sistema musculoesquelético, respectivamente histológica e anatomicamente, são as principais sedes

das manifestações das doenças reumáticas. O conhecimento de suas características básicas torna-se indispensável para que se entenda a etiologia, a fisiopatologia, as manifestações clínicas e o tratamento dessas doenças. Para a compreensão das complexas alterações das doenças discutidas adiante neste livro, será realizada uma breve revisão das estruturas que compõem o sistema musculoesquelético, incluindo sua histologia e anatomia aplicada.

## O TECIDO CONJUNTIVO

O tecido conjuntivo se origina do mesênquima, que é derivado principalmente do folheto embrionário intermediário, o mesoderma. As células mesenquimais dão origem também às células dos tecidos musculares, do sangue e dos vasos sanguíneos.

Os principais constituintes dos tecidos conjuntivos são as células, as fibras e a substância fundamental. A variedade de composição destes elementos é que determina a diferenciação nos diversos tipos de tecido conjuntivo, bem como a sua diversidade estrutural, funcional e patológica.

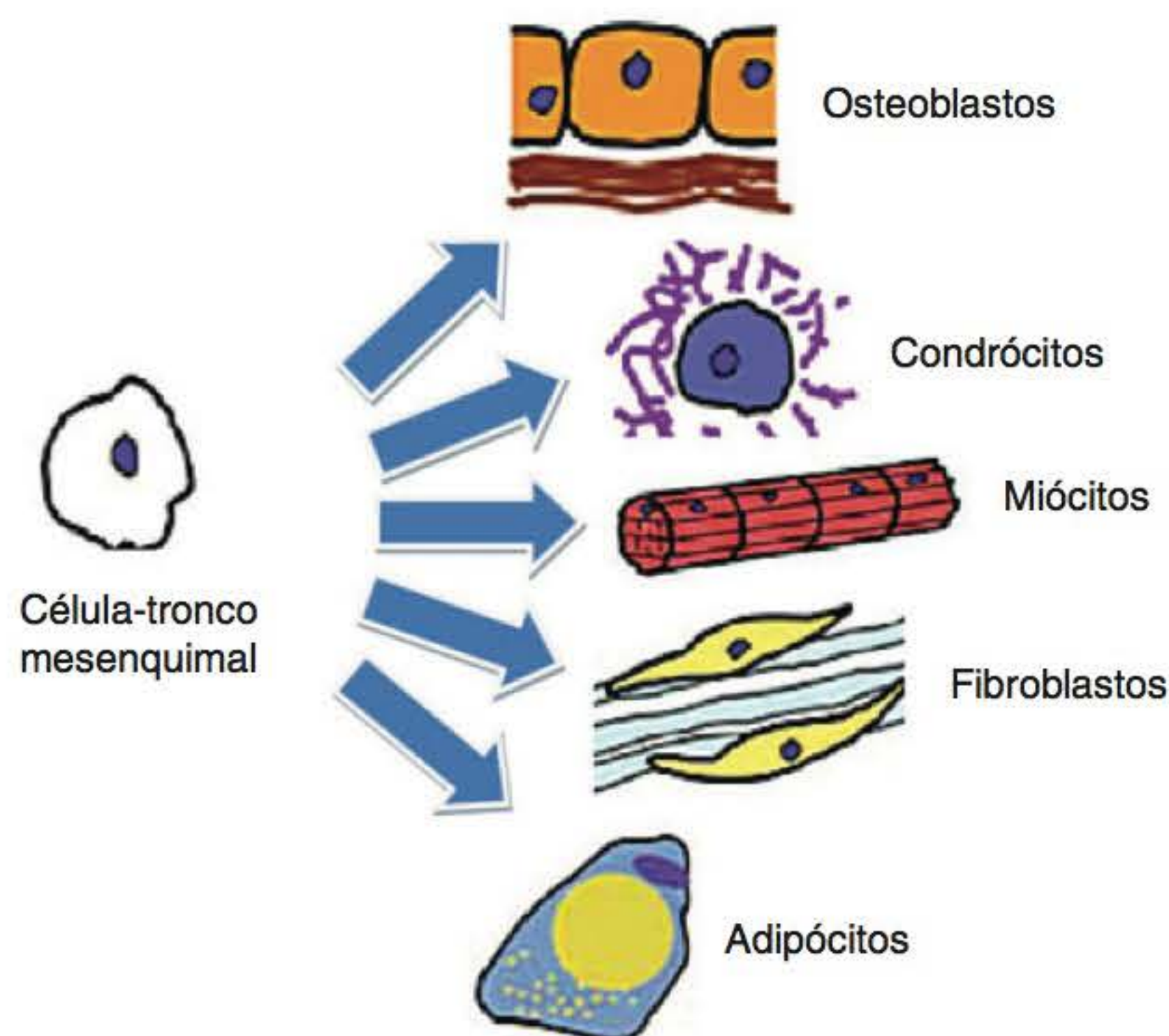
A função mais importante dos tecidos conjuntivos é estrutural. Eles são responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da forma do corpo. Desempenham, também, as funções de defesa, nutrição, reserva hormonal e cicatrização.<sup>3-5</sup>

## Células do tecido conjuntivo

O tecido conjuntivo possui vários tipos celulares, com diferentes características morfológicas e funcionais (as Figuras 1.1 e 1.2 ilustram a origem destas células, a partir de células tronco somáticas – mesenquimal e hematopoiética). As principais células presentes neste tecido são:

- **Fibroblastos:** são as células residentes mais abundantes do tecido conjuntivo e têm, como principal função, produzir colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanas da matriz



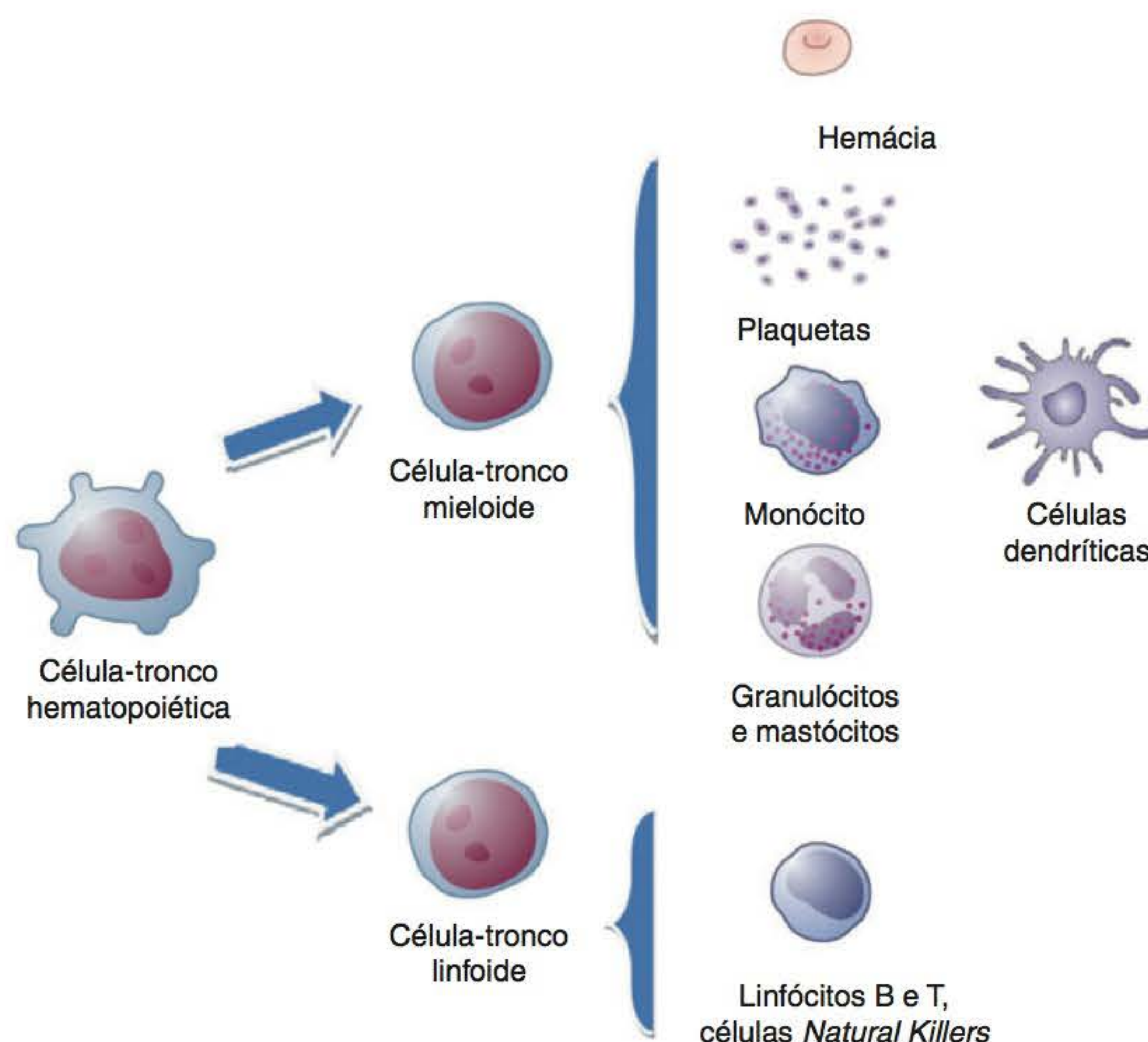


**FIGURA 1.1** A origem das células estromais a partir da célula tronco mesenquimal. Ilustração cedida pelo autor (GGR).

extracelular. Podem também secretar fatores de crescimento, citocinas e proteases, dependendo de como são estimuladas. Podem ser chamadas de células reticulares, quando se ligam a fibras colágenas formando redes fibrocelulares em órgãos, como fígado, rim, baço e no tecido linfóide. Podem modular sua atividade, sendo chamados de fibrócitos quando em estado quiescente. Quando possuem alto teor de actina e miosina em seu citoplasma, passam a apresentar características de fibroblastos e de células musculares lisas e, então,

são chamados de miofibroblasto, tendo participação ativa no processo de contração de feridas.<sup>4</sup>

- **Adipócitos:** são células especializadas em armazenar gordura. Encontram-se isolados no tecido conjuntivo frouxo ou em grandes regiões, denominadas tecido adiposo. Sabe-se que, além de armazenar energia, estas células têm importante função endócrina e de regulação inflamatória, pela capacidade de secretar as adipocinas.<sup>4</sup>
- **Macrófagos:** têm por principal função fagocitar partículas e micro-organismos, executando importante papel na imunidade inata e adquirida. Quando ativados, por produtos microbianos ou citocinas, apresentam antígenos a linfócitos T auxiliares, secretam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), e produzem fatores de crescimento e proteases que atuam na remodelagem tecidual. Derivam dos monócitos e fazem parte do sistema monocítico fagocitário, assim como as células de Langerhans na pele, as células de Kupfer no fígado e as células dendríticas no tecido linfóide.<sup>6</sup>
- **Mastócitos:** colaboram com as reações imunes e têm um importante papel na inflamação, nas reações alérgicas (denominadas reações de hipersensibilidade imediata) e no combate de parasitas. Localizam-se estrategicamente adjacentes aos pequenos vasos da pele e mucosas. Possuem numerosos grânulos citoplasmáticos que contêm, dentre outras substâncias, histamina, proteases neutras e fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia. Também são capazes de secretar determinados leucotrienos ou substância de reação lenta da anafilaxia (SRL-A) em geral respondendo à interação antígeno-anticorpo (IgE) ligado a sua superfície.<sup>6</sup>



**FIGURA 1.2** A origem de várias das células sanguíneas e também outros tipos celulares presentes nos tecidos conjuntivos a partir da célula tronco hematopoiética. Ilustração cedida pelo autor (GGR).

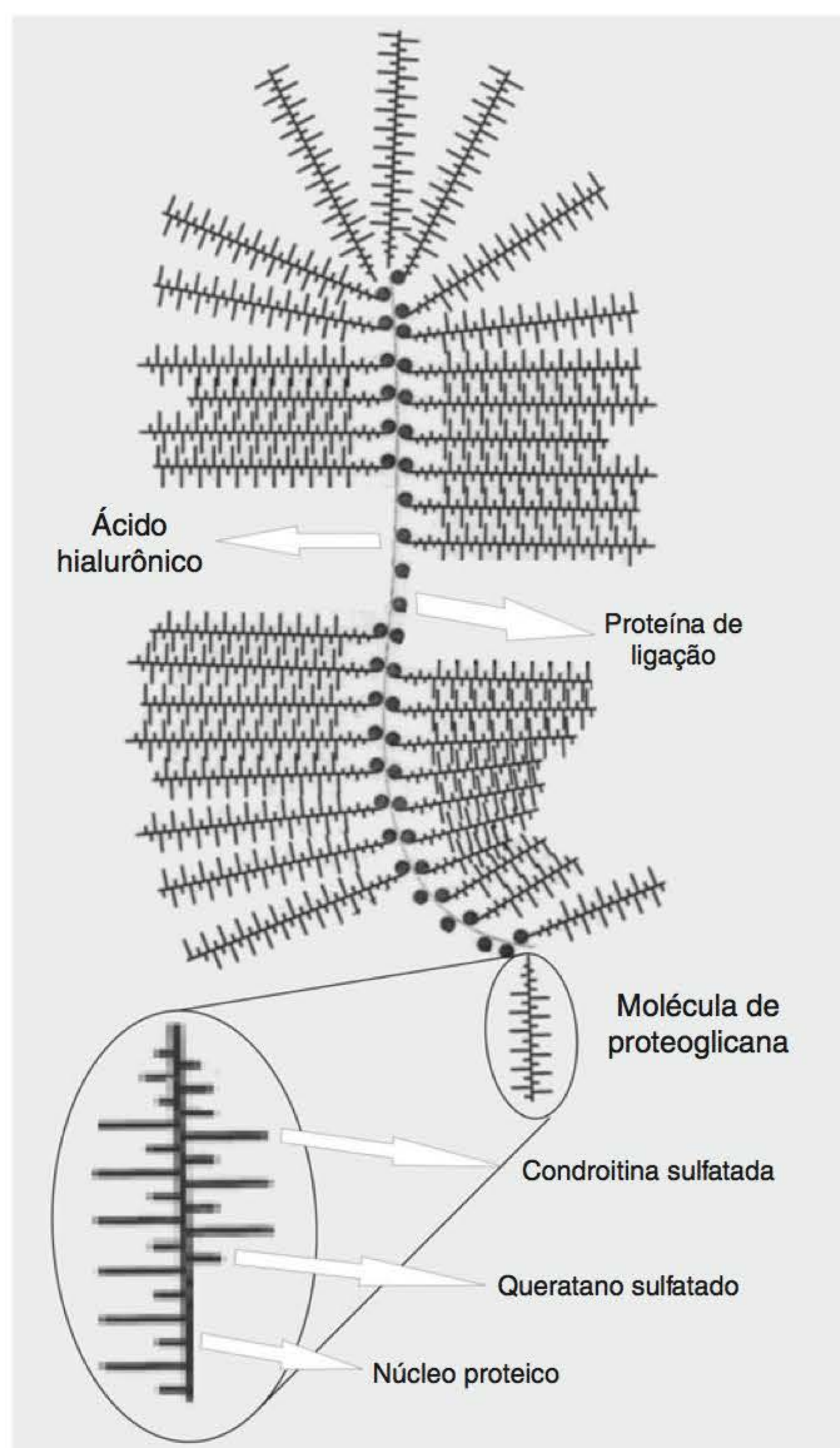


- **Linfócitos:** são as células capazes de reconhecer e responder a antígenos, mediando a imunidade. Podem ser classificados em dois tipos principais (linfócitos B e linfócitos T), de acordo com o local onde se diferenciam e com os receptores presentes em suas membranas. Os linfócitos B participam da resposta imunitária do tipo humoral e, quando ativados por antígenos, proliferam e se diferenciam em plasmócitos, que são produtores de anticorpos. Alguns linfócitos B ativados não se diferenciam em plasmócitos e dão origem às células B de memória imunitária, as quais reagem rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo antígeno. Os linfócitos T, que participam de resposta imunitária do tipo celular, podem ser subdivididos em linfócitos T auxiliar (do inglês *helper* deriva sua sigla Th), T supressor e T citotóxico, podendo se formar também as células T de memória. Os auxiliares respondem à estimulação antigênica, secretando citocinas, já os citolíticos destroem células que expressam antígenos estranhos, como as infectadas por vírus.<sup>6</sup>
- **Células endoteliais:** têm o papel de regular a troca de substâncias entre o sangue e o interstício, mas também de mediar o tônus vascular, contribuir para o equilíbrio (ou o desequilíbrio) entre mediadores pró e anti-inflamatórios e pró e anticoagulantes. O termo ativação endotelial refere-se a uma cadeia de alterações no fenótipo celular, que propicia o microambiente vascular à coagulação, à adesão celular e à vasoconstrição. O termo disfunção endotelial refere-se a um estado de ativação patológica visto, por exemplo, na septicemia, na hipertensão arterial pulmonar e na púrpura trombótica trombocitopênica.<sup>7,8</sup>
- **Osteoblastos, osteoclastos e células osteoprogenitoras:** são as células reguladoras do metabolismo ósseo. Os osteoblastos sintetizam, transportam e organizam as proteínas, que constituem a porção orgânica da matriz óssea ou osteoide (formação óssea). Osteócito é o nome dado ao osteoblasto aprisionado pela matriz recém-sintetizada. Os osteoclastos são células grandes, multinucleadas, originárias de precursores mononucleados da medula óssea e que exercem a função de reabsorção óssea. As células osteoprogenitoras são pluripotenciais e, quando estimuladas, produzem uma descendência que se diferencia em osteoblastos.<sup>9</sup>
- **Condrócitos:** têm como precursores os condroblastos e são células secretoras de colágeno, principalmente do tipo II, proteoglicanas e glicoproteínas. O seu funcionamento depende de um balanço hormonal adequado, sendo estimulados por hormônios, como a tiroxina e a testosterona, e inibidos pelos glicocorticoides e estrogênios.<sup>3</sup>
- **Células sinoviais:** revestem a superfície interna da maioria das articulações, produzem líquido sinovial e substâncias envolvidas no metabolismo da cartilagem articular, além de realizar fagocitose. São classificados como tipos A e B. Os de tipo A assemelham-se a macrófagos com Golgi desenvolvido e capacidade de endocitose. Os de tipo B lembram fibroblastos com proeminente aparelho secretor. Também já foram descritas células com características intermediárias, sugerindo tratar-se de apenas um tipo celular com variações fenotípicas.<sup>3,4</sup>

## Matriz extracelular

É o principal componente do tecido conjuntivo. Trata-se de uma mistura complexa, incolor e transparente, que preenche os

espaços entre as células do tecido conjuntivo. Possui, entre outras, as funções de lubrificar, de proteger contra micro-organismos invasores, de manter a integridade do tecido conjuntivo, de transportar íons e pequenas moléculas e de participar dos fenômenos inflamatórios e de coagulação. É formada pela combinação de proteínas fibrosas e substância fundamental, sendo esta última constituída por macromoléculas aniônicas (glicosaminoglicanas e proteoglicanas) e glicoproteínas multiadesivas (fibronectina e laminina, por exemplo). As glicosaminoglicanas são polímeros lineares de dissacarídeos repetidos. Existem quatro tipos: dermatam sulfatado, condroitim sulfatado, keratam sulfatado e heparam sulfatado. As proteoglicanas constituem macromoléculas em forma de “escova de pipetas” onde o eixo proteico é a “haste” e as glicosaminoglicanas são as “cerdas” (Figura 1.3). O ácido hialurônico é a principal glicosaminoglicana, diferenciando-se das demais por não ser sulfatado e não formar proteoglicanas.<sup>3-5</sup>



**FIGURA 1.3** Estrutura esquemática da ligação entre moléculas de proteoglicanas e uma unidade de ácido hialurônico. No detalhe abaixo a forma de “escova de pipetas” composta de um núcleo proteico e glicosaminoglicanas. Modificado de Mathews e Van Holde, 1995.



A agressão aos componentes desta matriz extracelular é importante na fisiopatologia de doenças, como artrite reumatoide e osteoartrite, onde a erosão da cartilagem articular é evento fundamental em sua evolução.

As mucopolissacaridoses são um grupo bastante heterogêneo de doenças raras (com incidência estimada em 1/22.500 nascidos vivos) decorrentes de defeitos na degradação das glicosaminoglicanas (antigamente chamados de mucopolissacarídeos ácidos), resultando em sua retenção patológica dentro dos lisossomos, ocasionando diversas manifestações, principalmente nos sistemas nervoso e musculoesquelético, podendo simular doenças reumáticas.<sup>10,11</sup>

## Fibras do tecido conjuntivo

São estruturas muito alongadas formadas pela polimerização de proteínas. Há três tipos principais de fibras, e a sua distribuição varia de acordo com o tipo de tecido conjuntivo. São elas: fibras colágenas, reticulares e elásticas (Figura 1.4).

### FIBRAS COLÁGENAS

O colágeno, a proteína mais abundante no organismo (constitui aproximadamente 30% da massa corporal de proteínas), é produzido por vários tipos de células (fibroblastos, osteoblastos e condrócitos) e exerce diversas funções, especialmente estruturais. A Glicina, a Prolina e a Hidroxiprolina são os principais aminoácidos constituintes do colágeno. Sua biossíntese envolve inúmeras etapas, havendo um risco de falhas durante sua produção.<sup>3</sup> As principais etapas da síntese do colágeno tipo I estão ilustradas na Figura 1.5. A renovação do colágeno é, em geral, lenta e depende primeiramente de sua degradação. Esta é realizada inicialmente por enzimas específicas, denominadas colagenases e, posteriormente, por enzimas inespecíficas, as proteases.

De acordo com sua estrutura e função, os colágenos são classificados nos seguintes grupos: colágenos que formam longas fibrilas (representadas principalmente pelo colágeno tipo I, o mais abundante); colágenos associados a fibrilas (estruturas curtas que ligam umas fibrilas com as outras e também com componentes da matriz extracelular); colágeno que forma rede (função de aderência e filtração) e colágeno de ancoragem (presente em fibrilas que ligam outras fibras de colágeno à lâmina basal).<sup>3</sup>

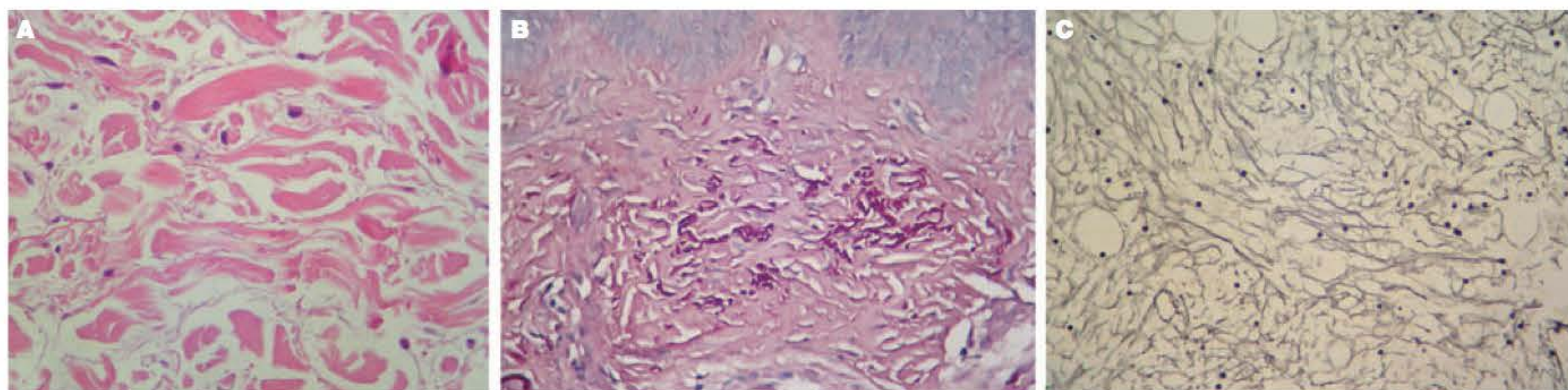
Existem mais de 20 tipos de colágeno (que representam os produtos de diversos genes), sendo os principais representados na Tabela 1.1. Os de maior relevância na prática clínica são os seguintes:

- **Tipo I:** o tipo mais abundante no organismo, presente na pele, tendões e ossos, formando fibras colágenas espessas. Tem por principal característica a grande resistência à tensão e ao estiramento.<sup>3</sup>
- **Tipo II:** a principal proteína da cartilagem hialina, também presente no vítreo. Não forma fibras, mas sim, fibrilas esparsas. Possui grande resistência à pressão.<sup>3</sup>
- **Tipo III:** o colágeno existente nas fibras reticulares, mais finas e ramificadas que as fibras colágenas. Está presente na pele, músculo, vasos e órgãos expansíveis, frequentemente associados às do tipo I, propiciando sustentação e elasticidade.<sup>3</sup>
- **Tipo IV:** importante componente de todas as membranas basais. Não forma fibras, mas uma rede laminar que suporta estruturas como epitélios, endotélios e glomérulos, exercendo também a função de barreira de filtração.<sup>3</sup>
- **FACIT (fibril-associated collagens with interrupted triple helix):** sigla que denomina um subgrupo de colágenos responsáveis pela ligação das fibrilas colágenas entre si e a outros componentes da matriz extracelular. Atualmente são reconhecidos os tipos IX, XII, XIV, XIX e XXI.<sup>3,12</sup>

### FIBRAS RETICULARES

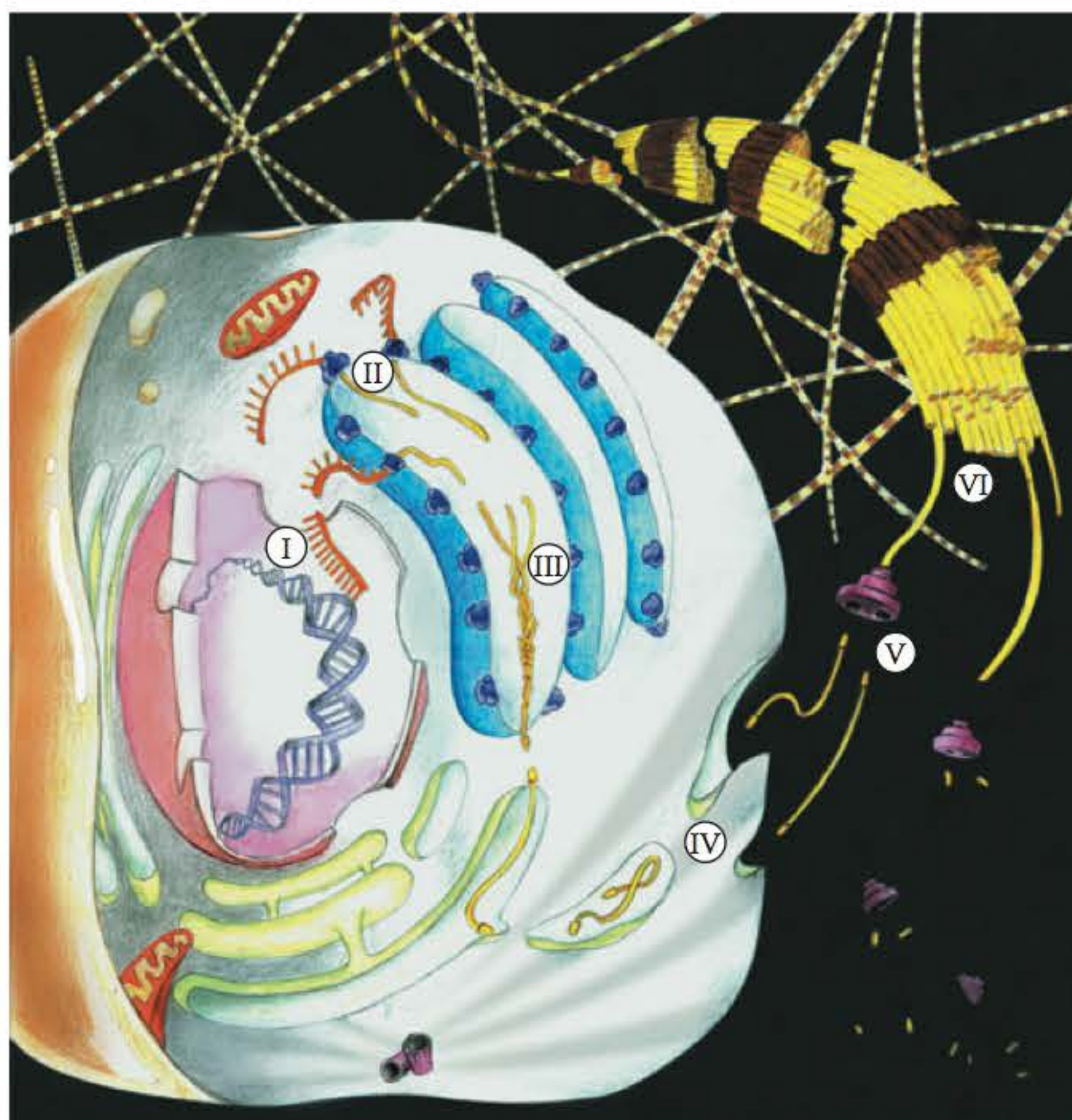
São formadas principalmente por colágeno tipo III, associam-se a glicoproteínas e proteoglicanas e possuem uma maior proporção de carboidratos que as fibras colágenas. Têm diâmetro pequeno e apresentam uma disposição típica em rede ou malha. Estão presentes no tecido conjuntivo embrionário e, à medida que o tecido amadurece, são substituídas por fibras colágenas. Elas são particularmente abundantes nas trabéculas de órgãos hematopoiéticos, músculo liso e endoneuro. Por serem finas e estarem distribuídas frouxamente, formam uma rede flexível em órgãos que podem sofrer alterações de forma e volume (baço, fígado, útero, artérias e camadas musculares do intestino).<sup>3,13</sup>

As alterações das fibras colágenas e reticulares podem ocorrer devido a defeitos genéticos ou adquiridos que interferem na sua estrutura, síntese ou degradação. Dentre as doenças hereditárias, podem ser citadas:



**FIGURA 1.4** As fibras do tecido conjuntivo. **A.** Fibras colágenas da derme, coloração hematoxilina-eosina, 400x. **B.** Fibras elásticas da derme, coloração orceína, 400x. **C.** Fibras reticulínicas, coloração de retículo por impregnação pela prata, 400x. Imagens cedidas pelo autor (LTG).





**FIGURA 1.5** A síntese do colágeno. **I.** Transcrição do RNA mensageiro de cada tipo de cadeia  $\alpha$ . **II.** Síntese das cadeias  $\alpha$ , hidroxilação dos resíduos prolil e lisil (dependente de vitamina C) e glicosilação das hidroxiprolinas. **III.** Entrelaçamento em tríplice hélice que configura a molécula pronta de procolágeno. **IV.** Transporte do procolágeno solúvel para o complexo de Golgi, empacotamento em vesículas e exocitose. **V.** Exclusão dos peptídeos de registro, por procolágeno peptidases, transformando o procolágeno em tropocolágeno (insolúvel e polimerizável). **VI.** Agregação das moléculas de tropocolágeno em fibrilas e das fibrilas em fibras. (Ilustração cedida por Leonardo Armond e Junia Melillo.)

- **Síndrome de Ehlers-Danlos:** existem várias formas desta doença, que pode ter herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. No tipo

hipermobilidade (antigo tipo III), a lassidão articular leva a luxações frequentes. O tipo clássico (antigos tipos I e II) caracteriza-se pela hiperextensibilidade cutânea em adição às alterações articulares do primeiro grupo. Por fim, o tipo vascular (antigo tipo IV), mais grave, acompanhada de ruptura de vasos e vísceras, deve-se a defeitos ocorridos na síntese do colágeno III e anormalidades nas fibras reticulares.<sup>8,11,14</sup>

- **Osteogênese imperfeita:** resulta de anormalidade na síntese do colágeno (produção insuficiente ou má qualidade do colágeno tipo I) por mutação nos genes das cadeias  $\alpha$ . Consiste em um grupo de doenças com amplo espectro de gravidade, caracterizadas por fraturas frequentes, alterações dentárias e da esclera. O tipo I é o mais comum e menos grave, o tipo II é o mais raro e letal e os tipos III e IV levam a deformidades mais acentuadas, sem, contudo, reduzir a expectativa de vida.<sup>8,11,15</sup>
- **Síndrome de Alport (nefrite hereditária):** enfermidade caracterizada por glomerulopatia, que evolui para insuficiência renal terminal e perda auditiva neurossensorial progressiva. Deve-se a mutações em genes do colágeno tipo IV, que induzem às mudanças na composição da membrana basal glomerular.<sup>8,11</sup>
- **Epidermólise bolhosa distrófica:** pertence a um grupo de doenças caracterizadas por cutis muito frágil, com formação de bolhas por traumas mecânicos mínimos. É causada por defeito na molécula de colágeno VII, responsável pela “ancoragem” da membrana basal na derme.<sup>8,11</sup>

Como exemplos de alterações adquiridas, destacam-se:

- **Escorbuto:** ocorrem alterações na membrana basal (colágeno tipo IV), levando a fragilidade capilar e a hemorragias, podendo aparecer deformidades ósseas, além do comprometimento dos alvéolos dentários e da dentina. A doença é causada por carência de vitamina C (ácido ascórbico), cofator para as enzimas que promovem hidroxilação das lisinas e prolinas do colágeno.<sup>8,11</sup>

**TABELA 1.1** Tipos de colágeno

	Tipo	Tecidos representativos	Principal função
Colágenos que formam fibrilas	I	Pele, tendão, osso e dentina	Resistência à tensão
	II	Cartilagem e corpo vítreo	Resistência à tensão
	III	Pele, músculos e vasos	Estrutura de órgãos expansíveis (fibras reticulares)
	V	Tecidos fetais, pele, osso e placenta	Participa na função do tipo I
	XI	Cartilagem	Participa na função do tipo II
Colágenos associados a fibrilas	IX	Cartilagem e corpo vítreo	Liga-se a glicosaminoglicanas. Associa-se ao colágeno tipo II
	XII	Tendão embrionário e pele	Interage com o colágeno tipo I
	XIV	Pele fetal e tendão	
Colágeno que forma fibrilas de ancoragem	VII	Epitélio	Ancora a lâmina basal da epiderme ao estroma subjacente
Colágeno que forma rede	IV	Membranas basais	Suporta estruturas delicadas; filtração



- **Doenças fibrosantes:** são condições complexas desencadeadas por agentes externos, mas provavelmente dependentes de uma predisposição genética. Nelas, ocorre um desequilíbrio entre a deposição anormal de colágeno e a degradação insuficiente, comprometendo diversos órgãos. É o que ocorre, por exemplo, na esclerose sistêmica progressiva e fibrose pulmonar idiopática.<sup>8,11</sup>

### FIBRAS ELÁSTICAS

As fibras elásticas são formadas em três etapas. Primeiro, os feixes de microfibrilas, compostas de diversas glicoproteínas, entre as quais as fibrilinas, formam o arcabouço necessário para a deposição de elastina. Estas fibras são designadas fibras oxitalânicas. Posteriormente, sobre estas fibras ocorre deposição de elastina, que é produzida principalmente por fibroblastos e pelo músculo liso dos vasos sanguíneos. Assim, passam a ser chamadas fibras elaunínicas. No terceiro estágio, a elastina continua a acumular-se, ocupando todo o centro de feixes de microfibrilas, que recebe agora o nome de fibras elásticas.

A elastina constitui o principal componente fibroso do tecido conjuntivo depois do colágeno, sendo cinco vezes mais extensível que a borracha, mas menos resistente à tração que o próprio colágeno. Ela é abundante na parede de vasos sanguíneos e no parênquima pulmonar, aparecendo em menor quantidade na derme, tendões e ossos.<sup>3,16</sup>

O sistema elástico também está sujeito a alterações, determinantes de doenças heredofamiliares e adquiridas. A Síndrome de Marfan é uma doença de herança autossômica dominante, resultante de mutações no gene da fibrilina, que levam à perda de resistência nos tecidos ricos em fibras elásticas. As manifestações mais características compreendem membros alongados com frouxidão articular, dedos finos e longos (aracnodactilia), deslocamento do cristalino e dilatação aórtica, com risco de ruptura.<sup>8</sup> As condições adquiridas estão relacionadas a defeitos na síntese ou a transtornos mal conhecidos sobre as fibras já formadas. São exemplos, a elastose dos vasos e do endocárdio, devido ao aumento de sua síntese pelas fibras musculares estimuladas pela maior distensão do vaso ou do endocárdio. Os pulmões de pessoas idosas, principalmente os que apresentam enfisema, mostram redução das fibras elásticas, devido ao aumento das elastases e/ou por diminuição das antiproteases.<sup>8</sup>

### TECIDO CONJUNTIVO PROPRIAMENTE DITO

O tecido conjuntivo propriamente dito pode ser subdividido em frouxo e denso (regular e irregular). O tecido conjuntivo frouxo consiste em um agrupamento de fibras colágenas e elásticas, dispostas em várias direções, entremeadas em uma matriz semifluída e diferentes tipos celulares. Constitui a forma de tecido conjuntivo mais amplamente distribuída no corpo, desde constituinte das submucosas, do subcutâneo, unindo estruturas vizinhas (como músculos, vasos e nervos) até conectando os lobos e lóbulos de diversos órgãos.<sup>3,4</sup>

O tecido conjuntivo denso já apresenta uma quantidade muito maior de fibras colágenas e muito menos células. Quando estas fibras se dispõem alinhadas (em camadas, como nas aponeuroses e fâscias, ou em feixes, como nos ligamentos e

tendões), ele é designado regular. Quando, porém estas fibras se arranjam em feixes mais finos, se entrelaçando em diversas direções, é chamado irregular, como ocorre nas cápsulas de órgãos, na adventícia de grandes vasos, na camada reticular da derme e nas bainhas de nervos e músculos.<sup>3,4</sup>

### TECIDO ADIPOSEO

Consiste no agrupamento de grande número de adipócitos, embutidos num tipo de tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado, geralmente septado. Desempenha as funções de armazenamento energético, de fonte de lipídeos para o metabolismo, de isolamento térmico (gordura subcutânea) e de amortecimento, como nas regiões plantares, palmares e glúteas. Representa, em indivíduos com peso normal, de 20% a 25% do peso corporal. Subdivide-se em unilocular ou branco, onde uma gotícula de gordura predomina no citoplasma de cada adipócito, e multilocular ou marrom, onde vários vacúolos de lipídios dividem espaço no citoplasma do adipócito, com numerosas mitocôndrias. Hoje é considerado um órgão endócrino de grande importância, por sua capacidade de produzir hormônios, como adiponectina e leptina, envolvidos na gênese de doenças, como obesidade e aterosclerose, e citocinas pró-inflamatórias, como TNF $\alpha$  e IL6.<sup>3,17</sup>

### TECIDO MUCOSO

É um tecido composto principalmente por uma matriz rica em hialuronato e pouquíssimas fibras, o que lhe confere um aspecto gelatinoso. Os fibroblastos são as principais células desse tecido. Encontrado no cordão umbilical, na polpa dos dentes em desenvolvimento, no corpo vítreo (no olho) e no núcleo pulposo dos discos intervertebrais, constituindo, inclusive, a porção do disco que, geralmente, se hernia através de fissuras no ânulo fibroso.<sup>3,4</sup>

### TECIDO ELÁSTICO

O tecido elástico é formado por espessos feixes de fibras elásticas, dispostos paralelamente. Entre estes feixes, encontram-se delgadas fibras de colágeno e fibroblastos achatados. Confere às estruturas uma cor amarelada, como nos ligamentos amarelos da coluna vertebral. Alguns autores classificam de tecido elástico a parede de artérias de grande calibre.<sup>3</sup>

### TECIDO HEMATOPOIÉTICO

O tecido hematopoietico pode ser considerado um tipo de tecido conjuntivo especial, que constitui o principal constituinte dos órgãos hematopoieticos (medula óssea, timo e linfonodos, por exemplo). Estes órgãos possuem estruturas distintas, mas podemos citar uma composição básica, formada por:

- Um estroma, cujas fibras e células estromais constituem uma rede tridimensional, que fornece sua estrutura de sustentação.
- As diversas linhagens de células, em diversos estágios de maturação, que se diferenciarão, todas a partir da mesma célula tronco hematopoietica. Serão eritrócitos, granulócitos, monócitos, mastócitos, linfócitos, células dendríticas e plaquetas (Figura 1.2).<sup>3,4</sup>



## TECIDO CARTILAGINOSO

O tecido conjuntivo altamente especializado em suportar pressão, sem a resistência do osso, é a cartilagem. Este tecido também desempenha o papel de revestir as superfícies ósseas nas articulações, e servir de “molde” para o crescimento dos ossos longos, durante a ossificação endocondral. O termo resiliência denota a capacidade que tem este tecido de resistir ao choque, sem deformação permanente, graças a sua composição rica em colágeno tipo II, elastina, proteoglicanas e grande quantidade de água dissolvida entre as moléculas de glicosaminoglicanas.<sup>5</sup>

Existem basicamente três subtipos de cartilagem, com suas características específicas. A cartilagem hialina, a elástica e a fibrocartilagem. A cartilagem hialina é a mais comum do organismo. Sua matriz envolve os condrócitos, células com função secretora semelhante à dos fibroblastos, localizados em espaços chamados de lacunas. É a constituinte das cartilagens articulares, dos discos epifisários, das cartilagens costais e das vias aéreas. A cartilagem elástica contém mais material elástico que a anterior e encontra-se no pavilhão da orelha, conduto auditivo externo, tuba auditiva e laringe. Já a fibrocartilagem, mais resistente à tração, apresenta estrutura típica combinada de cartilagem e tecido conjuntivo denso, e está presente nos discos intervertebrais, meniscos, sínfise púbica e inserções de tendões (ênateses).<sup>3</sup>

As cartilagens (com exceção das articulares e fibrocartilagens) são circundadas por um tecido conjuntivo denso, chamado *pericôndrio*, responsável por nutrir o tecido cartilaginoso adjacente, avascular e que vive sob baixa tensão de oxigênio. Além disso, o pericôndrio fornece condroblastos para o crescimento da cartilagem (crescimento aposicional). A cartilagem também é capaz de crescer a partir das mitoses de condrócitos maduros em seu interior (crescimento intersticial).<sup>3</sup>

A cartilagem articular, não revestida por pericôndrio, recebe sua nutrição através da membrana e de líquido sinoviais, além dos vasos sanguíneos da medula óssea adjacente, por isso possui reduzida capacidade de regeneração. Perdas ou mudanças na constituição de componentes da cartilagem, como a desidratação ou o próprio envelhecimento (por exemplo: a espessura da cartilagem articular de grandes articulações pode alcançar 5 mm a 7 mm em indivíduos jovens e reduzir-se a não mais que 1 mm a 2 mm em idosos),<sup>4</sup> reduzem a sua elasticidade e a capacidade de difusão de moléculas, tornando-a friável e dando origem ao aparecimento de degeneração e calcificação de sua matriz, pela deposição de fosfato de cálcio. Em certas doenças articulares, como a osteoartrite, a degradação da matriz cartilaginosa por um grupo de proteases específicas, chamadas metaloproteinases, é considerada um evento patológico decisivo em seu desenvolvimento e perpetuação.<sup>8</sup>

## O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

O sistema musculoesquelético é formado pelo esqueleto, músculos, tendões, ligamentos e outros componentes das articulações. Seus constituintes são representados principalmente por tecidos de origem mesenquimal.

### Tecido muscular

O tecido muscular pode ser distinguido em três tipos, de acordo com suas características morfológicas e funcionais: o músculo

liso, o músculo estriado cardíaco e o músculo estriado esquelético. A unidade estrutural do músculo esquelético, denominada fibra muscular ou miócito, constitui-se de células alongadas de aproximadamente 10 a 100 micrômetros, multinucleadas (com até mesmo centenas de núcleos numa só fibra), que são envolvidas por uma membrana plasmática, o sarcolema, e contêm grande quantidade de filamentos contráteis (actina e miosina) em seu citoplasma, também chamado de sarcoplasma. Os miofilamentos de actina-miosina ligam-se ao sarcolema por meio de uma proteína intracelular, a distrofina.<sup>4,18-20</sup> Alterações quantitativas ou qualitativas, por mutações no gene desta molécula, dão origem a doenças conhecidas como distrofinopatias, entre elas a distrofia muscular de Duchenne, caracterizada por causar fraqueza, degeneração e atrofia muscular esquelética de caráter progressivo e irreversível.<sup>4,8</sup>

Nos músculos, cada fibra muscular é envolvida por uma membrana muito fina, chamada endomísio, e constituída por sua lâmina basal e por fibras reticulares. As fibras estão organizadas em feixes ou fascículos envolvidos por uma camada de tecido conjuntivo, denominada perimísio. Estes feixes, por sua vez, agrupam-se envolvidos por outra camada mais externa e espessa: o epimísio. O tecido conjuntivo mantém as fibras musculares unidas, permitindo que a força de contração, gerada por cada fibra individualmente, atue sobre o músculo inteiro. A força de contração do músculo se transmite a outras estruturas como tendões, ligamentos e ossos, por intermédio do tecido conjuntivo.<sup>4,8,19,20</sup> Em pacientes com polimiosite e miosite por corpúsculos de inclusão, a biópsia muscular pode revelar um infiltrado inflamatório, composto principalmente por linfócitos T, macrófagos e células dentríticas, localizado no endomísio. Já na dermatomiosite, há um predomínio do infiltrado inflamatório perimisial e perivascular.<sup>8,21</sup>

A unidade funcional do músculo esquelético é formada por um neurônio motor e pela fibra muscular que ele controla.<sup>19</sup> O ramo final de um nervo motor forma, com a superfície da fibra muscular, uma estrutura nomeada placa motora ou junção mioneural. Quando essa fibra nervosa recebe um impulso, libera acetilcolina que se liga a receptores no sarcolema, iniciando uma cascata de eventos, que termina com a sua despolarização e contração da fibra. O excesso de acetilcolina é imediatamente hidrolisado pela colinesterase. A *myasthenia gravis* é uma doença autoimune que provoca fraqueza muscular progressiva, causada por ineficiência dos receptores de acetilcolina, devido a sua ligação com anticorpos específicos.<sup>8</sup>

## SISTEMA MUSCULAR

O componente muscular esquelético representa, em média, 40% do peso corporal. É constituído por aproximadamente 640 músculos, os responsáveis pela conversão da energia acumulada dos nutrientes em energia mecânica. Esta gera as funções primordiais do sistema muscular: o movimento, a estabilização articular e a posição ortostática. São também os músculos que dão forma ao corpo.<sup>4,19,20</sup>

Os músculos esqueléticos atuam por contração, cujos tipos são basicamente três: isométrica, isotônica e isocinética. Na contração isométrica, há produção de força sem mudança de comprimento do músculo. É importante para manter a postura



ortostática e quando os músculos atuam como fixadores.<sup>19,22</sup> A medida de força na contração isométrica máxima por meio da dinamometria de mão (força de preensão manual) tem sido muito utilizada como medida de força muscular global para indivíduos de meia-idade e idosos. Baixa força de preensão palmar tem sido considerada um marcador de baixa mobilidade, assim como bom preditor de desfechos clínicos. Ela tem uma relação direta com a incidência de limitações funcionais e limitações nas atividades da vida diária, bem como com a hospitalização, declínio cognitivo e mortalidade precoce.<sup>23-26</sup> A contração isotônica ocorre quando há mudança no comprimento do músculo e do ângulo da articulação. Pode ser concêntrica ou excêntrica. A contração concêntrica é uma atividade de aceleração, na qual há encurtamento muscular e as fixações musculares (origem e inserção) movem-se na direção uma da outra. Um exemplo de contração concêntrica é a realizada pelo músculo bíceps, durante flexão do cotovelo, para carregar um peso em direção ao ombro. Na contração excêntrica, há um alongamento muscular para que o músculo retorne à sua posição normal, de repouso. Ainda utilizando-se o exemplo anterior, quando o peso é levado novamente à posição inicial, o bíceps realiza uma contração excêntrica. Por fim, a contração isocinética é aquela realizada apenas por meio de equipamentos especiais, que mantêm a velocidade constante, enquanto há uma variação da resistência. Ou seja, quanto maior a força, maior a resistência e vice-versa. Difere-se da isotônica, pois nesta a velocidade varia e a resistência permanece constante.<sup>19,22</sup>

De acordo com a ação que exercem, os músculos podem ser classificados em agonistas, antagonistas, fixadores e sinergistas. Os agonistas contraem ativamente, para realizar o movimento desejado, enquanto os antagonistas. Os sinergistas complementam a ação dos agonistas, ou seja, auxiliam a aumentar determinado movimento. Os fixadores auxiliam na estabilização articular e são também chamados de estabilizadores. Os músculos esqueléticos são chamados voluntários, porém algumas de suas ações são automáticas. Sabe-se que, para pegar um objeto no chão, o movimento das mãos é consciente, mas para assegurar o equilíbrio do corpo outros músculos são recrutados automaticamente. Assim também, são exemplos, geralmente inconscientes, as ações dos músculos envolvidos nos movimentos respiratórios, de piscar os olhos ou deglutir.<sup>4,19,20,22</sup>

## Tecido ósseo

O tecido ósseo é um tipo especializado e rígido de tecido conjuntivo, constituído por uma grande matriz mineralizada (componente inorgânico) e uma fração celular e proteica (componente orgânico), pequena, mas altamente ativa. As células são os osteoblastos, os osteócitos, os osteoclastos e as células osteoprogenitoras ou osteogênicas, já apresentadas neste capítulo.<sup>3,8,27</sup>

A porção inorgânica da matriz óssea é representada principalmente por cristais de hidroxiapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ], sendo responsável por cerca de 50% do peso desta. A parte orgânica da matriz ou osteoide é formada majoritariamente por fibras colágenas do tipo I e por proteoglicanas e glicoproteínas, em menor proporção. A interação dos cristais de cálcio e fosfato com as fibras colágenas é o que garante a resistência e a dureza do tecido ósseo. O raquitismo é a deficiência de mineralização

da matriz óssea durante a fase de crescimento; a osteomalácia também é um distúrbio da mineralização óssea, mas ocorre em adultos, após o fechamento das epífises de crescimento.<sup>8,11</sup>

A formação de tecido ósseo ocorre por dois processos. Primeiro, pela ossificação intramembranosa, iniciada no interior de membranas de tecido conjuntivo, responsável pela formação dos ossos planos e pelo crescimento dos ossos curtos e dos ossos longos em espessura. Em segundo lugar, pela ossificação endocondral, realizada sobre um modelo de cartilagem hialina, responsável pela formação dos ossos curtos e longos e pelo crescimento destes em comprimento.<sup>3</sup>

O tecido ósseo está em contínua formação e reabsorção óssea (remodelação), um processo fisiológico responsável pela manutenção esquelética, onde osteoblastos e osteoclastos exercem papéis primordiais. O principal estimulador de osteoclastos é o RANKL (ligante do RANK), é uma citocina pertencente à família do TNF (Fator de Necrose Tumoral), produzida principalmente por osteoblastos e linfócitos T ativados. Seu receptor ativo é o RANK (receptor ativador do fator nuclear  $\kappa\beta$ ), expresso principalmente na membrana de células da linhagem osteoclástica (tanto precursores quanto maduros). A ligação RANK-RANKL promove, então, a diferenciação, proliferação e ativação do osteoclasto. Por outro lado, a osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel para o RANKL, que o impede de se ligar ao RANK, é o principal inibidor de osteoclastos e é produzida principalmente por osteoblastos e outras células estromais.<sup>28</sup>

Outros reguladores, além do eixo RANK-RANKL-OPG, ajudam a controlar a remodelação óssea, a saber: os hormônios, como o paratormônio (PTH), a calcitonina, a vitamina D ( $1\alpha,25$ -di-hidroxivitamina D3), os hormônios sexuais (estrogênios e androgênios), a tiroxina e os glicocorticoides; as proteínas *Hedgehog* (Hh), envolvidas na diferenciação, proliferação e maturação de condrócitos, especialmente durante a ossificação endocondral; as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), que são fatores de crescimento e citocinas envolvidos na homeostase óssea; e a via de sinalização Wnt, importante na proliferação e diferenciação celulares em diversos processos orgânicos como, por exemplo, a osteoblastogênese.<sup>28</sup>

Desequilíbrios no remodelamento ósseo podem resultar, por exemplo, em osteoporose, uma condição de baixa massa óssea e deturpação da microarquitetura óssea, que resulta em risco aumentado de fraturas.<sup>27,29</sup>

O tecido ósseo é ricamente vascularizado, o que não impede a ocorrência de certas doenças vasculares ósseas, como a necrose avascular ou osteonecrose, tanto a forma local quanto a sistêmica, associada a várias condições, que se caracteriza por isquemia e infarto ósseos.<sup>30</sup> Esta rede vascular é feita através de canalículos presentes na matriz calcificada, que contém os capilares e prolongamentos dos osteócitos, o que permite as trocas necessárias entre o sangue e este tecido.

## Sistema esquelético

O sistema esquelético, composto por 206 ossos, pode ser dividido em duas partes principais: o esqueleto axial (crânio, esterno, costelas, vértebras e sacro) e o esqueleto apendicular (membros, cinturas escapular e pélvica). Os ossos são classificados, quanto



a sua forma, em ossos longos (nos membros como o úmero e a tíbia), curtos (ossos do carpo e tarso), chatos ou planos (revestindo cavidades como a escápula e o ílio) ou irregulares (as vértebras e o sacro). Os ossos inseridos em tendões ou ligamentos são chamados de sesamoides (receberam este nome pelo formato semelhante ao da semente do sésamo ou gergelim) e o maior exemplo é a patela. Nos ossos longos, as extremidades recebem o nome de epífises, a porção alongada central é chamada de diáfise e as faixas de transição entre as duas compreendem as metáfises. Quanto ao tipo de tecido ósseo constituinte, os ossos são classificados em tipo compacto ou denso, e esponjoso ou trabeculado. A proporção e a arquitetura entre osso compacto e esponjoso diferem conforme a função.<sup>8,19,20</sup>

Toda superfície externa dos ossos, exceto as faces articulares, é revestida pelo periosteio, uma membrana de tecido conjuntivo denso, que contém vasos sanguíneos importantes na nutrição e no reparo ósseo. Acompanhando os vasos sanguíneos, têm-se os nervos periosteais, que conduzem fibras de dor, o que explica a dor aguda nas fraturas ósseas. Além disso, o periosteio proporciona a interface para fixação de ligamentos e tendões. Já a superfície interna, em contato com a cavidade medular e as trabéculas, é recoberta pelo endosteio.<sup>8,19,20,22</sup>

As funções principais do esqueleto são:

- Fornecer suporte para as partes moles e proteger órgãos vitais, como os contidos nas caixas craniana e torácica e no canal raquidiano.
- Alojamento e proteção da medula óssea, formadora das células do sangue.
- Proporcionar apoio aos músculos esqueléticos, transformando suas contrações em movimentos úteis, através de um sistema de alavancas que amplia as forças geradas. Além disso, os ossos também funcionam como depósito de cálcio e fósforo, entre outros, armazenando-os ou liberando-os de maneira controlada, para manter constante a concentração desses importantes íons nos líquidos corporais.<sup>8,19,20,22</sup>

## Articulações

Os ossos unem-se uns aos outros para formar o esqueleto por meio de estruturas de tecidos de natureza conjuntiva, as articulações. A principal função das articulações é o movimento, mas algumas auxiliam a estabilização entre os ossos, como na abóbada craniana e na sínfise púbica. São estruturas altamente complexas e suscetíveis às influências de mecanismos homeostáticos, como os imunes e hormonais. As articulações variam muito em estrutura e disposição. Podem ser classificadas de acordo com seus componentes mais característicos em três tipos principais: fibrosa, cartilaginosa e sinovial.

As articulações fibrosas, também chamadas de sinartroses, são formadas por ossos unidos por tecido fibroso. Pequeno ou nenhum movimento ocorre nestas articulações. São elas: suturas (crânio), sindesmoses (tíbiofibular e timpanostapedial) e goniose (entre o dente e seu alvéolo).<sup>3</sup>

As articulações cartilaginosas, formadas por ossos unidos por cartilagem hialina ou por fibrocartilagem, subdividem-se em:

- **Articulações cartilaginosas primárias ou sincondroses:** os ossos são unidos por cartilagem hialina e geralmente esta união é temporária, por exemplo, durante o desenvolvimento de um osso longo: quando o crescimento final é alcançado, a cartilagem é convertida em osso e a epífise funde-se com a diáfise. Algumas são permanentes, como a cartilagem costal do primeiro arco ligado ao esterno.
- **Articulações cartilaginosas secundárias ou sínfises:** são articulações ligeiramente móveis, em que os ossos são conectados por uma combinação de cartilagem hialina e fibrocartilagem. Abrangem a sínfise do púbis e as articulações entre os corpos vertebrais.

As articulações sinoviais ou diartroses são geralmente encontradas unindo os ossos longos e apresentam uma cápsula que liga as suas extremidades, delimitando uma cavidade fechada, a cavidade articular.<sup>3</sup> São classificadas de acordo com a sua forma ou com o tipo de movimento que realizam, como mostra a Tabela 1.2.

**TABELA 1.2** Tipos de diartroses

Tipo	Características	Exemplo
Plana	Permite movimentos de deslizamento Superfícies são ligeiramente abauladas	Acrômioclavicular
Dobradiça ou gínglimo	Uniaxial Permite apenas flexão e extensão	Interfalangeanas
Condilar	Biaxial Semelhante ao gínglimo, permite porém mais modalidades de movimentos	Joelhos
Esferoide ou enartrose	Multiaxial Permite flexão, extensão, adução, abdução, rotação e circundação (que são movimentos combinados)	Ombros
Elipsoide	Biaxial Assemelha-se a uma elipse	Radiocárpica
Pivô ou trocoidea	Uniaxial Permite rotação	Radioulnar proximal
Selar	Biaxial Superfícies têm a forma de uma sela	Carpometacárpica do polegar



A cápsula articular é constituída por uma camada externa fibrosa, de tecido conjuntivo denso, e por uma camada interna, a membrana sinovial. A camada externa é contínua com a camada fibrosa do periósteo dos ossos que se encontram na articulação. Como é inelástica, contribui para a estabilidade da articulação.

A membrana sinovial, ou sinóvia, reveste toda a cavidade articular, com exceção das cartilagens articulares. É rica em vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos e é quem produz e reabsorve o líquido sinovial, que facilita o deslizamento entre as superfícies articulares. É constituída por células planas ou cuboides, sustentadas por um tecido conjuntivo frouxo, sem membrana basal: os sinoviócitos. Os sinoviócitos são classificados como tipo A, semelhantes a macrófagos com Golgi desenvolvido e capacidade de endocitose, e tipo B, semelhantes a fibroblastos com proeminente aparelho secretor. Também já foram descritas células com características intermediárias, o que pode sugerir tratar-se de apenas um tipo celular com expressão fenotípica espectral.<sup>3,4</sup> Na patogênese da artrite reumatoide, a sinóvia representa um papel primordial, transformando-se num tecido invasivo com capacidade de destruir os tecidos cartilaginoso e ósseo adjacentes, causando as erosões características desta doença. Este tecido, denominado *pannus* reumatoide, apresenta hiperplasia e hipertrofia dos sinoviócitos, infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos, plasmócitos e macrófagos e intensa angiogênese, tornando-se densamente vascularizado.<sup>31</sup>

O líquido sinovial pode ser considerado um filtrado do plasma acrescido de outros produtos, como ácido hialurônico e uma glicoproteína chamada lubricina, ambos secretados pelo sinoviócito B. Normalmente é viscoso, amarelado e contém apenas poucas células (menos de 100 cél/mL), predominantemente mononucleares. Possui as funções de lubrificação e proteção das superfícies sob o atrito gerado pelo movimento e também a de nutrição das cartilagens articulares, avasculares e sem pericôndrio. As trocas entre o sangue e o líquido sinovial são facilitadas porque os capilares da sinóvia são fenestrados. O movimento articular promove a circulação de água entre a cartilagem e o líquido sinovial, além de acelerar o fluxo sanguíneo e ativar o sistema linfático, para retirar macromoléculas, catabólitos e excesso de líquido intra-articular. A perda do movimento resulta em deterioração da função articular, incapacitando o indivíduo para as tarefas da vida diária. Nas articulações inflamadas, a falta de movimento facilita o aumento das coleções líquidas, o surgimento de fibrose e o encurtamento de ligamentos e da cápsula articular.<sup>4,8,11</sup>

As articulações estão sujeitas ao choque mecânico e o sistema músculo-cartilagem-osso está adaptado para amortecê-lo: a massa muscular, quando eutrófica, absorve a maior parte da onda de choque, a cartilagem ajuda por ser elástica e depressível, e o osso subcondral, devido à disposição especial das trabéculas, também é algo flexível e elástico. Quando se rompe a integridade dessa cadeia, por alteração em qualquer dos componentes, não haverá absorção perfeita do choque, com prejuízo para todo o conjunto, inicialmente, para a cartilagem.<sup>8</sup>

## Ligamentos

As articulações que se movem em diversos planos são estabilizadas principalmente pela musculatura, enquanto as articulações

com planos mais restritos de movimentos são estabilizadas passivamente por ligamentos que fazem parte da estrutura capsular (podendo estar em posição extracapsular, intracapsular ou mesmo incorporados à cápsula). Eles são constituídos por feixes de fibras colágenas do tipo I de grande resistência, que evitam a ocorrência de movimentos secundários indesejáveis, favorecem a estabilidade articular e facilitam a realização dos movimentos principais. Lesões ligamentares (traumáticas ou degenerativas) podem resultar em instabilidade articular crônica e podem predispor à degeneração da articulação, por isso os ligamentos são protegidos da tensão excessiva pela contração reflexa de músculos apropriados.<sup>4,19</sup>

## Bolsas sinoviais

A bursa ou bolsa sinovial é uma pequena porção da membrana sinovial que se exterioriza através da cápsula articular adjacente. Preenchida de líquido, localiza-se nos pontos em que um músculo ou tendão sofre atrito com o osso e tem a função de reduzir a fricção entre estas superfícies durante o movimento. A inflamação de uma bursa dá origem à bursite, como a trocantérica, a olecraneana ou a subacromial e, quando infectadas, podem servir de porta de entrada para propagação da infecção para o espaço articular.<sup>4</sup>

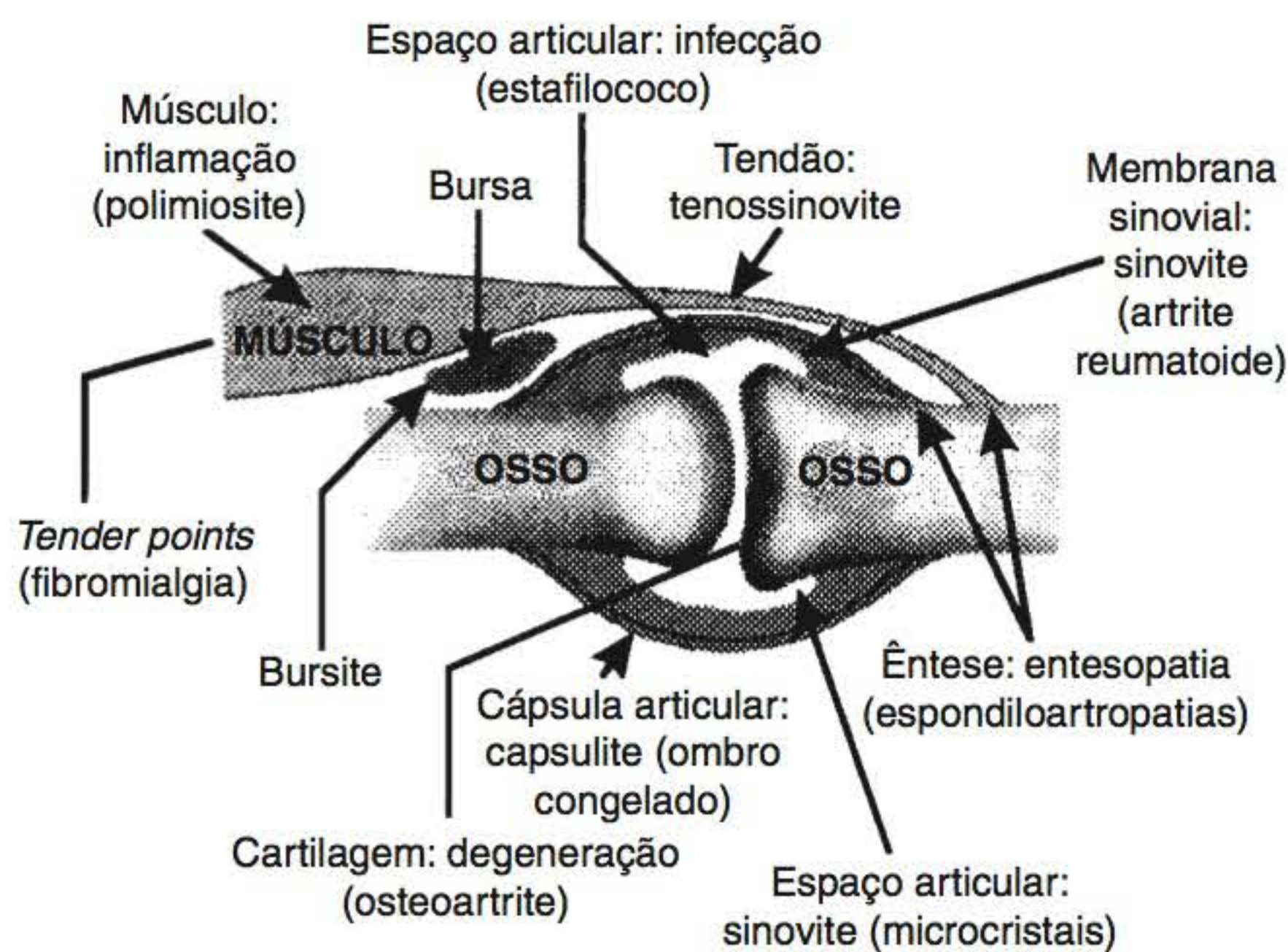
## Tendões, bainhas tendíneas e aponeuroses

Os tendões agem como pontes funcionais e anatômicas entre músculos e ossos, transmitindo a força de contração de um único músculo para vários ossos. São constituídos de feixes de fibras longitudinais de colágeno tipo I, interligadas por uma delicada rede de fibras de colágeno tipo III, linfócitos e fibroblastos. Ligam-se aos ossos através de áreas complexas, as ênteses, nas quais se formam pontes de fibras colágenas entre o tendão e a superfície do periósteo. As ênteses podem ser classificadas em fibrocartilaginosas ou fibrosas. No primeiro grupo, quatro zonas distintas podem ser identificadas, embora não haja limites precisos entre elas: uma de tecido conjuntivo fibroso denso (contíguo com o tendão), uma de fibrocartilagem não calcificada, uma de fibrocartilagem calcificada e outra de osso (por sua vez, contíguo com o restante do osso). Na êntese fibrosa, o tendão se liga ao osso através de um tecido conjuntivo fibroso denso, direta ou indiretamente via periósteo. As ênteses podem ser consideradas um órgão, sede de fenômenos fisiopatogênicos iniciais de várias enfermidades, em especial das espondiloartrites.<sup>32</sup>

As aponeuroses são terminações ou origens musculares em forma de leque, esbranquiçadas, finas, porém muito resistentes, que ancoram os músculos em suas inserções ou origens ósseas (ênteses). Assim como os tendões, são pouco vascularizadas.

Os tendões que executam movimentos mais amplos deslizam no interior de bainhas, o que impede a aderência aos tecidos vizinhos. A bainha é constituída de colágeno e de células mesenquimais semelhantes às sinoviais, que favorecem o deslizamento pela produção de ácido hialurônico, que funciona como lubrificante, diminuindo o atrito. O revestimento da bainha é muito vascularizado. Assim ele reage a infecções ou traumas através de proliferação celular e produção de fluido, o que pode resultar em aderências e restrição ao movimento do





**FIGURA 1.6** Estruturas sedes das principais alterações fisiopatológicas nas doenças reumáticas. (Modificado de Fries, 1993. In: Moreira e Carvalho, 2001)

tendão. A Figura 1.6 ilustra as principais sedes de alterações presentes nas doenças que envolvem o sistema musculoesquelético.

Com a finalidade de iniciar o estudo em reumatologia, foi feito neste capítulo uma breve revisão sobre o sistema musculoesquelético. Nas páginas seguintes, o leitor encontrará capítulos versando sobre a avaliação dos pacientes com doenças reumáticas, assim como a fisiopatologia, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e os diversos tratamentos destas doenças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Seda H. A Reumatologia no tempo de Hipócrates, Discórides e Galeno. In: Queiroz MV, Seda H, editors. História da reumatologia. 1ª ed. Porto Alegre: Kalligraphos; 2007. p. 22-34.
- Informações estatísticas relativas à segurança e saúde ocupacional: Ministério da Previdência Social; 2013. Disponível em: <http://www.mps.gov.br/conteudoDinamico.php?id=502>.
- Mescher A. Junqueira's Basic Histology: Text and atlas. 13ª ed. McGraw-Hill Medical; 2013.
- Standring S. Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 40ª ed. Churchill Livingstone; 2008.
- Ross MH, Pawlina W. Histology: a text and atlas. 6ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Abbas, cellular and molecular immunology. 7ª ed. Saunders; 2011.
- Vita JA. Endothelial function. Circulation. 2011 Dec 20;124(25):e906-12. PubMed PMID: 22184047.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N. Robbins & Cotran – Patologia – Bases patológicas das doenças. 8ª ed. Saunders; 2010.
- Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. Journal of clinical pathology. 2008 May;61(5):577-87. PubMed PMID: 18441154.
- Michels H, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. Current opinion in rheumatology. 2008 Jan;20(1):76-81. PubMed PMID: 18281861.
- Brasileiro Filho G. Bogliolo Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- Gogiel T, Bankowski E. [New collagenous proteins: FACIT collagens, transmembrane collagens and multiplexins]. Postepy higieny i medycyny doswiadczonej. 2001;55(1):133-56. PubMed PMID: 11355528. Nowe białka kolagenowe: kolageny FACIT, transblonowe i multiplexyny.
- Ushiki T. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. Archives of histology and cytology. 2002 Jun;65(2):109-26. PubMed PMID: 12164335.
- Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. Clinics in dermatology. 2006 Nov-Dec;24(6):521-33. PubMed PMID: 17113970.
- Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. Current osteoporosis reports. 2007 Sep;5(3):91-7. PubMed PMID: 17925189.
- Rosenbloom J. Elastin: relation of protein and gene structure to disease. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1984 Dec;51(6):605-23. PubMed PMID: 6150137.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004 Jun;89(6):2548-56. PubMed PMID: 15181022.
- Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall – Tratado de fisiologia Médica 12ª ed. Elsevier / Medicina Nacionais; 2011.
- Moore KL. Anatomia orientada para a clínica. 6ª ed: Guanabara Koogan; 2011.
- O'rahilly GG. Anatomia – Estudo regional do corpo humano – métodos de dissecação. 4ª ed: Guanabara Koogan; 1978.
- Nagaraju K, Lundenberg IE. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. In: Firestein GS, Budd RC, Harris JED, editors. Textbook of rheumatology. 8ª ed: Elsevier. p. 1353-80.
- Lippert LS. Cinesiologia clínica e anatomia. 4ª ed. Guanabara Koogan; 2008.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the european working group on sarcopenia in older people. Age and ageing. 2010 Jul;39(4):412-23. PubMed PMID: 20392703. Pubmed Central PMCID: 2886201.
- Garcia PA. Sarcopenia, Mobilidade funcional e nível de atividade física em idosos ativos da comunidade. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
- Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. Journal of geriatric physical therapy. 2008;31(1):3-10. PubMed PMID: 18489802.
- Sá Pinto AL, Gualano B, Lima FR, Roschel H. Exercício físico nas doenças reumáticas. 1ª ed. Sarvier; 2011.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polowsky KS. Williams textbook of endocrinology. 12ª ed: Elsevier Importados; 2011.
- Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis research & therapy. 2011;13(5):242. PubMed PMID: 21996023. Pubmed Central PMCID: 3308061.
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic e clinical endocrinology. 9ª ed: McGraw-Hill; 2011.
- Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2006 Oct;73(5):500-7. PubMed PMID: 16931094.
- Carvalho MAP, Bértolo MB, Pinto MRC. Artrite reumatoide. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB, editors. Reumatologia diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. Arthritis and rheumatism. 2007 Aug;56(8):2482-91. PubMed PMID: 17665450.



# Etiopatogenia das doenças reumáticas

Luís Eduardo Coelho Andrade

Sandro Félix Perazzio

Charles Heldan Moura de Castro

Antônio José Lopes Ferrari

## INTRODUÇÃO

O rápido progresso no conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares que regulam as atividades do sistema imunológico, ósseo e articular, permite prever a progressiva elucidação da fisiopatologia das doenças reumáticas. Entretanto, atualmente, a etiologia e patogenia da maior parte dessas enfermidades são ainda obscuras e as evidências atuais sugerem que os mecanismos envolvidos são heterogêneos. A crescente disponibilidade de novos agentes terapêuticos, químicos ou biológicos, é reflexo do progresso no conhecimento imunológico. Fortuitamente, ações não esperadas de alguns agentes terapêuticos têm contribuído de forma relevante para o entendimento fisiopatológico. Portanto, o progresso conjugado dos conhecimentos sobre fisiopatologia e das alternativas terapêuticas é fundamental para modificar o panorama atual de imperfeita classificação nosológica e de terapêutica não satisfatória das doenças reumáticas.

A dificuldade na classificação e definição fisiopatológica das doenças reumáticas autoimunes deriva parcialmente da complexidade e das peculiaridades do sistema imunitário, que foge ao tradicional paradigma de um órgão sólido, especialmente delimitado e com funções mecanicamente definidas. Com propriedades tão complexas como as do sistema nervoso central, de percepção de estímulos, processamento de informação e elaboração de resposta efetora, o sistema imunitário não tem os elementos celulares ligados fisicamente por conexões estáticas; ao contrário, eles estão dispersos e em trânsito entre os órgãos linfoides, diversos tecidos e a corrente sanguínea. As interações ocorrem mediante contatos celulares probabilísticos e interações com uma miríade de mediadores humorais de ação parácrina ou autócrina.<sup>1</sup>

Os componentes do sistema imunitário são tremendamente dinâmicos quanto ao fenótipo e genótipo. Linfócitos são gerados aos milhões e fadados a rigoroso processo de seleção, no qual apenas uma exígua minoria sobrevive, ainda assim como células intermediárias, que sofrem amplo processo de transformação fenotípica (p. ex., diferenciação em Th1, Th2, Th17,

T<sub>REG</sub>) e genotípica (p. ex., mutação somática de linfócitos B na maturação da resposta humoral).<sup>2</sup> Sob um processo contínuo de remodelagem e sintonia fina, que exige elevada plasticidade e dinamismo, o sistema imunitário tem ainda que se adaptar aos produtos da civilização industrial, que representam uma variedade de elementos antigênicos filogeneticamente inéditos, tornando a situação ainda mais complexa.

O primeiro conjunto de estratégias desenvolvido pelo sistema imunitário, ao longo da evolução filogenética, foi a resposta imune não específica, ou natural, mediada por fagócitos, lisozima, sistema Complemento, *toll-likereceptors* (TLR), proteínas de fase aguda, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) e *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Embora extremamente eficazes e essenciais esses mecanismos têm limitações, principalmente por não apresentarem um potencial adaptável a repetidos estímulos.<sup>1,3</sup> O desenvolvimento do sistema imunitário adaptativo foi uma aquisição dos animais vertebrados, sendo mediado por linfócitos e seus produtos solúveis: anticorpos e citocinas. Essa nova estratégia permite respostas amplificadas, extremamente potentes e dirigidas especificamente contra alvos determinados. Ademais, é capaz de reter a informação de um estímulo prévio, processo denominado memória imunológica, resultando em uma resposta ainda mais eficaz que a de uma reexposição. Há ampla integração entre as vertentes inata e adaptativa do sistema imunitário e eventuais alterações no sistema inato podem ser responsáveis por distúrbios do sistema adaptativo compatíveis com algumas das enfermidades denominadas autoimunes.<sup>4</sup>

Um pré-requisito fundamental do sistema imunitário adaptativo é a capacidade de discriminação precisa entre antígenos próprios e antígenos estranhos, o que permite a ele ignorar os antígenos próprios e eliminar aqueles estranhos. O não reconhecimento de antígenos próprios é denominado “tolerância imunológica”, sendo esta uma das principais funções do sistema imunitário. Distúrbios nesse processo podem favorecer situações de autoimunidade.



Na primeira metade do século passado, acreditava-se, segundo as teorias de Erlich e Burnet, que o sistema imunitário saudável não possuía qualquer elemento, anticorpo ou linfócito, que pudesse reconhecer antígenos próprios, e esse pensamento era sintetizado na expressão *horror autotoxicus*. Sabe-se hoje, entretanto, que algum grau de autoimunidade ocorre em indivíduos saudáveis, provavelmente desempenhando importante papel imunorregulador. Os autoanticorpos, ditos naturais, são imunoglobulinas com multirreatividade e baixa afinidade, que ocorrem sem pré-imunização na maioria dos indivíduos saudáveis, especialmente na vida fetal e neonatal.<sup>5</sup> Estudos em camundongos demonstraram uma nova população de células B, denominadas B1. Diferentemente das células B2 convencionais, esta linhagem preferencialmente localiza-se nas cavidades celômicas<sup>6</sup> e espontaneamente secreta imunoglobulinas “naturais” geradas na ausência de imunização.<sup>7</sup> A presença e a imunofenotipagem dessas células em humanos ainda necessitam de esclarecimentos adicionais, entretanto, elas provavelmente estão associadas à produção dos anticorpos naturais desde o período gestacional.<sup>8</sup> Algumas características diferenciam os autoanticorpos naturais daqueles observados em doenças autoimunes, os denominados autoanticorpos patológicos (Tabela 2.1). Deve-se salientar que a designação “autoanticorpos patológicos” não implica necessariamente que os mesmos sejam patogênicos, mas sim que não ocorrem em indivíduos saudáveis. Entre os elementos autorreativos, há ainda os anticorpos anti-idiotipos, que são imunoglobulinas voltadas contra a parte variável e, portanto, individual de outras imunoglobulinas, constituindo uma intrincada rede interativa. Finalmente, em indivíduos saudáveis, há uma parcela de linfócitos T que reconhecem determinantes das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH), sendo responsáveis pelo fenômeno de reação mista de linfócitos autólogos.

O baixo nível de autoimunidade fisiológica pode ser transitoriamente exacerbado, sobretudo quando o sistema imunitário encontra-se sobrecarregado ou quando ocorre exposição de autoantígenos em contextos patológicos. Exemplos típicos são o desenvolvimento de autoanticorpos patológicos durante processos infecciosos, e os neoplásicos. É frequente, p. ex., o aparecimento de diversos autoanticorpos em pacientes infectados por HIV, na endocardite bacteriana subaguda, malária, hanseníase virchowiana, e mononucleose infecciosa.<sup>9</sup> Após o infarto do miocárdio, desenvolvem-se autoanticorpos contra constituintes cardíacos, que provavelmente têm um papel na depuração dos antígenos derivados do tecido lesado. Em todas as condições, entretanto, a exacerbação do potencial autoimune, além de ter pequena amplitude, é reversível após a erradicação do agente estressor do sistema imunitário. Já nas doenças autoimunes, o distúrbio tem maior dimensão e natureza crônica.

O desafio, portanto, é o entendimento das razões e mecanismos pelos quais o processo autoimune fisiológico foge ao controle homeostático.

## IMUNOPATOLOGIA

O paradigma de autoimunidade não é a única via imunopatológica associada às doenças reumáticas. Na verdade, parte dos processos reumáticos é função do efeito colateral de uma

**TABELA 2.1** Autoanticorpos naturais e patológicos

Característica	Naturais	Patológicos
Concentração sérica	Baixa	Alta
Avidez/afinidade	Baixa	Alta
Especificidade antigênica	Polirreativos	Específicos
Classe isotípica	Predomina M	Predomina G
Derivação gênica	Germinativa	Mutação somática

resposta imune apropriada a um agente externo. Por exemplo, a resposta contra antígenos do vírus da rubéola, quando assentados na sinóvia, pode levar a artrite diretamente mediada por anticorpos antirrubéola; na fase prodrômica da hepatite B, a deposição de imunocomplexos possibilita quadros de artrite, erupção cutânea e nefrite; ainda, a resposta imune celular à *Mycobacterium tuberculosis* pode levar a artrite destrutiva. Esses exemplos representam os mecanismos II, III e IV de Gel e Coombs, respectivamente, e não podem ser considerados como reação autoimune.

Conceitualmente, acredita-se que as doenças autoimunes sejam ocasionadas por alguma disfunção nos mecanismos de manutenção da tolerância imunológica. Por isso, é interessante conhecer os diversos mecanismos que operam no desenvolvimento e manutenção da tolerância imunológica (Tabela 2.2). Um dos mais importantes, especialmente na vida fetal e neonatal, ocorre nos compartimentos centrais do sistema imunitário, timo e medula óssea. Trata-se da deleção de linfócitos imaturos que encontram antígenos para os quais são reativos. Esse processo é responsável pelo “aprendizado imunológico” do repertório de antígenos próprios.

No timo, as combinações possíveis de receptores de células T (TCR) são testadas aleatoriamente frente às moléculas do CPH que contêm peptídeos derivados de antígenos próprios. São delidas as células que não reconhecem de forma alguma os complexos CPH-peptídeo e aquelas que apresentam grande afinidade por essas estruturas. Só a minoria – as células que reconhecem com baixa afinidade os complexos CPH-peptídeo – é poupada e selecionada.<sup>10</sup> Eles são clones úteis, pois, embora não possuam potencial autorreativo expressivo, podem reagir fortemente com eventuais peptídeos estranhos que as moléculas do CPH apresentem. Na medula óssea, ocorre um processo similar em relação aos linfócitos B.<sup>11</sup>

A grande importância da deleção clonal central pode ser apreciada ao se analisar uma rara imunodeficiência primária, denominada *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy* (APECED). Esta condição de herança autosômica recessiva é caracterizada por destruição inflamatória autoimune de diversas glândulas, infecções recorrentes e extensas por *Candida* e manifestações distróficas da epiderme. A causa é a anormalidade do gene regulador da autoimunidade (AIRE), cuja proteína promove a expressão no timo de proteínas dos diversos tecidos do organismo. Desta forma, é possível que os timócitos em formação sejam expostos a essas proteínas e sofram a adequada seleção negativa. Na ausência de função adequada do gene AIRE, numerosos clones autorreativos escapam para a



**TABELA 2.2** Mecanismos de tolerância imunológica

Mecanismo	Célula-alvo	Observação
Deleção clonal	Células B e T imaturas	Predominante no timo e medula óssea
Anergia clonal	Células B e T maduras	Ausência do efeito adjuvante
Células T reguladoras	Células B e T	T <sub>REG</sub> , Tr1, Th3, T CD8+ Qa-1 dependente, TCD8+ CD28-, células NKT e células T gama/delta
Veto T	Célula T CD8+	Pode levar a anergia ou a deleção
Rede idiotípica	Células T e B	Modelo de integração do sistema imunológico
Antígenos multivalentes	Célula B	Induz anergia
Antígeno T-dependente sem célula T auxiliadora	Célula B	Menor frequência de células T autorreativas que de células B autorreativas
Antígeno T-dependente sem célula apresentadora profissional	Célula T	Ausência do efeito adjuvante – imunidade inata
Excesso de Ag T-independente (exaustão clonal)	Célula B madura	Apropriado para autoantígenos abundantes
Sequestro de antígeno	Células T e B	Antígenos expressos em locais inacessíveis a células do sistema imunológico

periferia e propiciam o extenso processo autoimune característico da síndrome.<sup>12</sup>

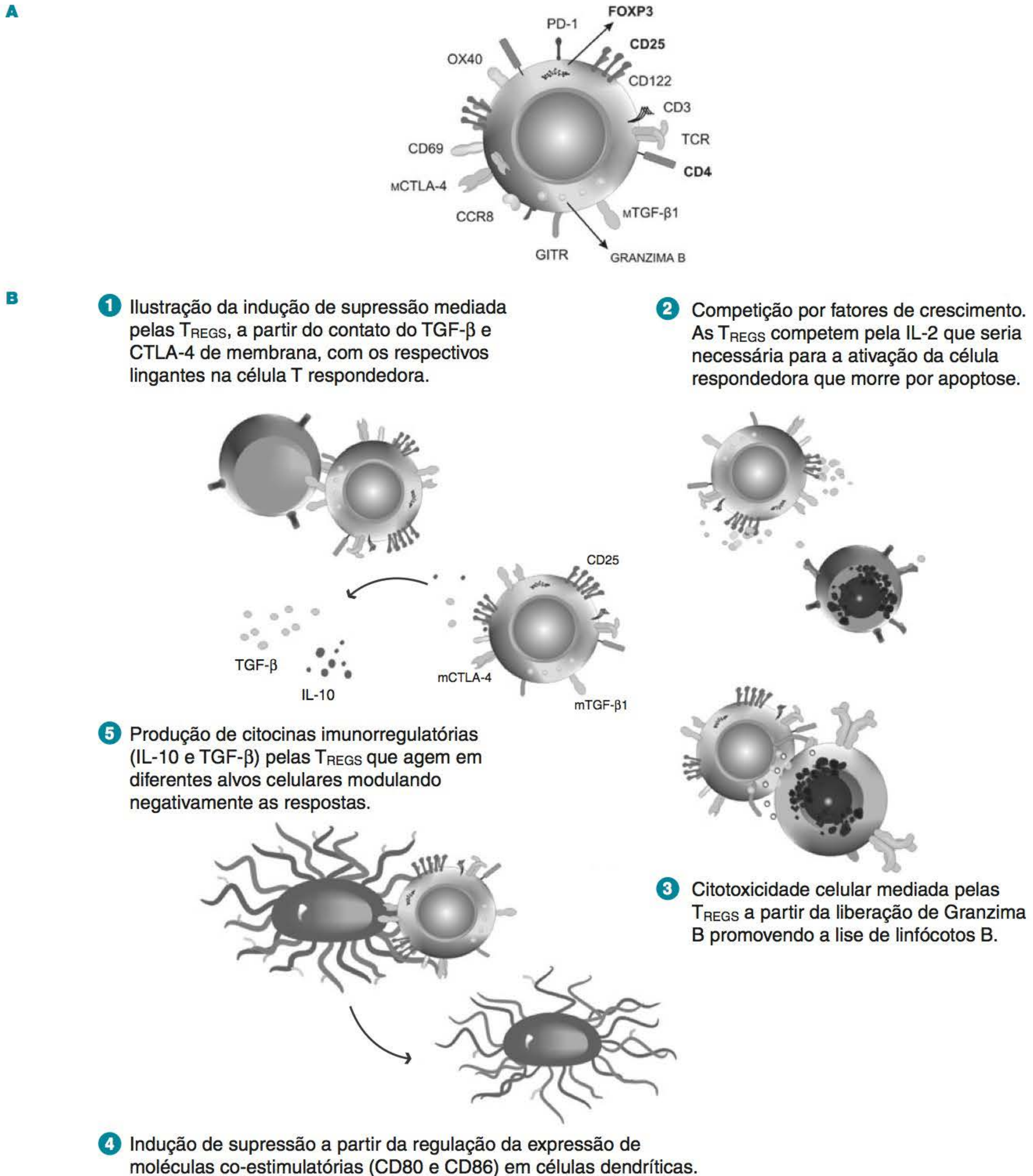
O processo de seleção clonal central é importante, mas insuficiente, pois normalmente há clones autorreativos na circulação periférica, seja por mutação *a posteriori*, seja por escaparem do processo de deleção. Além disso, antígenos próprios novos aparecem ao longo da vida, como na puberdade, por exemplo. Assim, há necessidade de diversos processos adicionais de manutenção da tolerância em nível periférico (Tabela 2.2). Alguns desses mecanismos estão firmemente estabelecidos, como a energização periférica de clones autorreativos. Quando um linfócito encontra o antígeno relevante ocorre o primeiro sinal para ativação. Para que se complete a ativação é necessário o segundo sinal, que é fornecido pela interação de moléculas coestimuladoras das células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) e dos próprios linfócitos. Para exercer sua função as células apresentadoras de antígenos também necessitam estar ativadas, o que ocorre por ação de citocinas em locais onde há algum processo inflamatório em curso. Na ausência do segundo sinal provido por células apresentadoras de antígeno ativadas, os linfócitos não são ativados e entram em anergia. Linfócitos energizados continuam viáveis, mas são incapazes de ser ativados. Este é um paradigma básico da tolerância periférica, pois na maioria das circunstâncias em que um linfócito encontra um possível autoantígeno ao qual possa reagir, este encontro se dará em condições não inflamatórias e será, portanto, energizado.<sup>1</sup>

Nos últimos anos tem sido reconhecido o importante papel de células T que exercem efeito regulador ou supressor em nível periférico. Entre elas, podemos destacar o papel das células T<sub>REG</sub>, Tr1, Th3, T CD8+ Qa-1 dependente, TCD8+ CD28-, células NKT e células T gama/delta.<sup>13</sup> As células T reguladoras naturais, ou T<sub>REG</sub>, correspondem a 5%-10% das células T CD4 periféricas e são consideradas as mais importantes células imunorreguladoras (Figura 2.1). São caracterizadas fenotipicamente como CD4<sup>+</sup> CD25<sup>HIGH</sup> CD127<sup>LOW</sup>, além de apresentarem

o transcrito do gene FoxP3 (*scurvin*), o qual consiste em um fator de transcrição intranuclear. Adicionalmente, seu fenótipo inclui também expressão de CTLA-4, *glucocorticoid-induced TNF receptor* (GITR), HLA-DR, RO45, CD122, CD-40, PD-1, CD95 e granzima B. Exercem efeito supressor antígeno-específico sobre células T mediante mecanismos variados, mas ainda não inteiramente elucidados e que incluem expressão de CTLA-4 na membrana, secreção de granzima B e TGF-β, bem como supressão da expressão de IL-2 nas células alvos. Em todas essas instâncias parece haver a necessidade de contato da célula T<sub>REG</sub> com a célula alvo. O gene FoxP3 é crucial para o desenvolvimento das células T<sub>REG</sub> e sua deficiência condiciona um fenótipo característico em modelos experimentais e em humanos. A síndrome denominada Desregulação Imune, Poliendocrinopatia, Enteropatia, Síndrome ligada ao X (IPEX) é causada por deficiência do gene FoxP3 e caracteriza-se por distúrbio autoimune que afeta múltiplos órgãos, especialmente glândulas, com desenvolvimento de extenso processo inflamatório intestinal, alergia e doença inflamatória dos vasos.<sup>14</sup> Esses pacientes têm déficit no desenvolvimento das T<sub>REG</sub> e consequente defeito na função imunorreguladora, sendo induzido um estado de hiperativação das células T, que se tornam reativas contra autoantígenos, bactérias comensais do intestino e antígenos ambientais inócuos.

Diversos estudos têm demonstrado alterações quantitativas e funcionais nas células T<sub>REG</sub> em várias doenças reumáticas autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, doença de Kawasaki e granulomatose de Wegener. Devido à existência de variados painéis de marcadores de superfície para a imunofenotipagem dessa subpopulação, os achados ainda não são conclusivos e não está estabelecido se as alterações encontradas são primárias ou se representam alterações secundárias aos distúrbios imunológicos primários nessas enfermidades. Este é um terreno fértil, pois as células T<sub>REG</sub> e demais células imunorreguladoras têm um tremendo efeito sobre a autoimunidade e,





**FIGURA 2.1** Célula T reguladora natural (T<sub>REG</sub>). **A.** Marcadores fenotípicos característicos da T<sub>REG</sub>. **B.** Mecanismos de ação da T<sub>REG</sub>. (Cortesia do Professor Wilson de Melo Cruvinel, Universidade Católica de Goiás).

portanto, representam um potencial alvo para intervenção terapêutica e modulação do sistema imunitário.

Falhas em um ou mais mecanismos de manutenção da tolerância poderiam contribuir para desvios da autoimunidade fisiológica e instalação de processos autoimunes patológicos. Seguem-se algumas das teorias e evidências experimentais a respeito:<sup>1,15</sup>

### EFEITO ADJUVANTE E CONTEXTO IMUNOLÓGICO

O efeito adjuvante refere-se à propriedade de algumas substâncias ou misturas biológicas em aumentar a resposta imune a determinado imunógeno. Hoje, sabe-se que boa parte do efeito adjuvante deve-se a alterações no contexto imunitário, principalmente o recrutamento e ativação de células apresentadoras



de antígeno. A ativação é ocasionada por processo inflamatório decorrente dos mecanismos imunitários inatos. Este é um importante elo entre a imunidade inata e a imunidade adquirida. É possível que estímulos exógenos sejam capazes de envolver determinados autoantígenos em contexto inflamatório adequado à evocação de uma resposta autoimune. Essa situação ocorre possivelmente da infecção viral de determinados órgãos, cujas células – sob influência de interferon tipo I – aumentam a expressão de moléculas do CPH de classe I e passam a expressar moléculas de classe II. Dessa forma, essas células passam a se comportar como células apresentadoras de antígenos e podem apresentar antígenos próprios em um contexto imunológico não habitual. Esse tipo de alteração na expressão de moléculas do CPH tem sido verificada em células  $\beta$  de ilhotas de Langerhans, no diabetes melito insulino-dependente; em células acinares tireoidianas, na tireoidite de Hashimoto; em sinoviócitos B, na artrite reumatoide; em queratinócitos, no lúpus discoide; e no epitélio glandular salivar, na síndrome de Sjögren.

Uma importante contribuição para elucidação do elo entre imunidade inata e adquirida foi a descoberta dos *toll-like receptors* (TLR), que são receptores específicos para sequências moleculares típicas de micro-organismos.<sup>16</sup> Os receptores possibilitam a ativação da imunidade inata após o contato com agentes exógenos e viabilizam a integração de linfócitos T e B à resposta imunitária. Vários TLR têm especificidade para ácidos nucleicos, incluindo autoantígenos como DNA e snRNAs.

## DEFICIÊNCIA DE DEPURAÇÃO DE IMUNOCOMPLEXOS E CÉLULAS APOPTÓTICAS

O funcionamento normal do sistema imunitário pressupõe a formação de imunocomplexos circulantes ao longo da resposta humoral aos diversos agentes externos. Esses imunocomplexos são depurados pelo sistema macrofágico endotelial e para tal participam ativamente receptores específicos e componentes do sistema Complemento. Os mesmos elementos são importantes para a remoção de debris celulares e corpos apoptóticos circulantes. Há evidência de que a deficiência na função de depuração de imunocomplexos e corpos apoptóticos possa favorecer à exposição de autoantígenos em condições propícias ao desenvolvimento de autoimunidade.<sup>17</sup>

Os receptores para fração Fc de IgG (Fc $\gamma$ R) ligam-se com alta avidade à fração Fc de IgG complexada ao antígeno e internalizam imunocomplexos em células do sistema macrofágico endotelial. Existem 5 tipos de Fc $\gamma$ R (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIb, Fc $\gamma$ RIIIa e Fc $\gamma$ RIIIb), com distintos perfis de ligação a subtipos de IgG e com distribuição peculiar nos distintos grupos celulares. Alguns dos Fc $\gamma$ Rs apresentam polimorfismo gênico, com variação funcional na capacidade de depuração de imunocomplexos. Nesses casos a forma menos eficiente do Fc $\gamma$ R tende a se associar com maior susceptibilidade ao desenvolvimento de determinadas enfermidades autoimunes, principalmente ao lúpus eritematoso sistêmico. Um bom exemplo dessa situação é o Fc $\gamma$ RIIa, que apresenta polimorfismo pontual na posição 127, que condiciona a substituição de uma valina por uma fenilalanina (V/F). A variante F é menos eficiente na depuração de imunocomplexos e está consistentemente associada a maior susceptibilidade ao lúpus em diferentes etnias e à maior frequência de nefrite nesses pacientes.

O sistema Complemento também participa ativamente da remoção de imunocomplexos e corpos apoptóticos circulantes. As principais frações envolvidas são C1q, C2 e C4. Coerentemente, a deficiência congênita desses elementos está associada à susceptibilidade ao desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico. Entre eles tem maior peso o C1q, cuja deficiência homozigótica acarreta uma chance de 90% para desenvolvimento da doença. A associação da deficiência de C4 com o LES é particularmente interessante e uma das mais estudadas, uma vez que os genes que codificam C4A e C4B podem apresentar variação no seu número de cópias entre os indivíduos.<sup>18</sup> Estudos em diversas populações observaram associação entre LES e baixo número de cópias do gene C4A.<sup>19-21</sup> A base fisiológica para tal associação com o genótipo nulo do C4A, mas não para o C4B, ainda é incerta. Entretanto, parece estar associada ao fato de que o produto do gene do C4A é especialmente importante no processamento de imunocomplexos (solubilização e opsonização) e o de C4B na opsonização de patógenos. As imunoglobulinas também são importantes mediadores da depuração de imunocomplexos, células apoptóticas e patógenas. Portanto, seria de se esperar que as deficiências primárias de anticorpos expusessem o indivíduo a uma sobrecarga desses antígenos e favorecessem uma resposta imune aumentada, bem como a ativação crônica de linfócitos. A deficiência seletiva de IgA é a imunodeficiência mais comum e a sua presença está amplamente associada à autoimunidade, em especial a doença celíaca. Entretanto, a diabetes *mellitus* insulino-dependente, miastenia *gravis*, doença de Crohn, tireoidite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil e artrite reumatoide (2%-4% dos pacientes) já foram reportados com maior frequência nos indivíduos com deficiência de IgA do que na população não afetada.<sup>22</sup> Recentemente, uma grande série com 72 pacientes portadores de LES juvenil demonstrou a presença de algum grau de imunodeficiência em 19 destes pacientes (26,3%), sendo 10 deles (52,6%) com alguma deficiência primária de anticorpos (três com deficiência seletiva de IgA, três com deficiência de IgM e quatro com deficiência de IgG<sub>2</sub>).<sup>23</sup>

## MIMETISMO MOLECULAR

Neste modelo, um agente externo apresentaria antígenos com peculiar semelhança molecular a antígenos próprios, de forma que, ao montar uma resposta contra o agente externo, o sistema imunitário reagiria também contra constituintes do próprio organismo. Por definição, as proteínas envolvidas no mimetismo molecular não têm função análoga. Existem vários exemplos de semelhança entre sequências de aminoácidos de proteínas humanas e sequências de outras proteínas encontradas na natureza (Tabela 2.3). Em alguns casos, foram demonstrados anticorpos com reatividade cruzada para o autoantígeno e a proteína microbiana. Um exemplo bem aceito deste modelo é a febre reumática, na qual anticorpos contra a proteína M da cápsula de estreptococo reagem contra epítomos da miosina, tropomiosina e de proteínas do sarcolema cardíaco. Em alguns casos parece haver mimetismo molecular com produtos derivados de retrovírus endógenos, já incorporados ao próprio genoma.<sup>24</sup> Entretanto, para a maior parte dos casos não está cabalmente demonstrado que o mimetismo molecular seja responsável pelo processo autoimune em questão.



**TABELA 2.3** Mimetismo molecular em doenças autoimunes

Doença	Proteína humana alvo	Agente infeccioso e proteína com sequência homóloga
Febre reumática	Miosina e proteína do sarcolema cardíaco	Estreptococo $\beta$ hemolítico do grupo A – proteína M
Glomerulonefrite difusa aguda	Vimentina	Estreptococo piogênico tipo 1 – proteína M
Doença celíaca	Gliadina A do glúten	Adenovírus tipo 12 – proteína E1b precoce
Espondilite anquilosante e artrite reativa	HLA-B27	<i>Klebsiella pneumoniae</i> – redutase da nitrogenase bacteriana
Lúpus eritematoso sistêmico	Peptídeo D do complexo Sm	Retrovírus – proteína p24 gag
Artrite reumatoide	Proteína central da cartilagem	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> – proteoglican da parede celular
Artrite reumatoide	Epítipo compartilhado* de HLA-DRB1	Vírus Epstein-Barr – glicoproteína 110
Miastenia <i>gravis</i>	Receptor de acetilcolina	Poliovírus – proteína VP2 de capsídeo
Esclerose sistêmica	DNA topoisomerase I (Sc1-70)	Retrovírus – proteína gag p30
Esclerose múltipla	Proteína mielina básica	Vírus Epstein-Barr, Vírus da hepatite B – DNA polimerase viral

\*Epítipo compartilhado: sequência de aminoácidos (Lys, Lys, Glu, Gln, Arg, Arg, Ala, Ala), referentes aos resíduos 67-74 da cadeia HLA-DRB1, presente nos alelos associados à artrite reumatoide (DRB1\*0101, \*0401, \*0404, \*0408 e \*1401).

## IMUNIZAÇÃO COM ANTÍGENO HETERÓLOGO

Este mecanismo é parecido com o anterior, mas aqui o sistema imunitário reagiria contra um antígeno próprio e de função análoga à de um antígeno heterólogo ao qual tenha sido exposto. Um exemplo é a tireoidite autoimune experimental, desencadeada pela imunização de camundongos com tireoglobulina heteróloga.

Um caso particular e intrigante são as *heat shock proteins* (HSP), proteínas extremamente conservadas entre as diversas espécies e que têm a síntese aumentada por estímulo nocivo para as células (calor, anóxia, depleção de nutrientes). A HSP-65 de *Mycobacterium tuberculosis* tem mais de 60% de homologia com algumas espécies de HSP humanas. Em modelos experimentais semelhantes à artrite reumatoide (artrite por adjuvante e artrite por parede de estreptococo), desenvolvem-se linfócitos T reativos à HSP-65. Esses linfócitos são capazes de transferir a enfermidade a animais saudáveis, enquanto a imunização prévia com HSP-65 protege os animais de desenvolverem artrite nos dois modelos. Alguns pacientes com artrite reumatoide têm níveis elevados de anticorpos anti-HSP-65, especialmente no líquido sinovial. Como algumas das HSP de vários micro-organismos são bastante parecidas entre si, o mecanismo poderia ser perpetuado por diferentes espécies bacterianas, não havendo necessidade de um agente etiológico exclusivo.

## ADULTERAÇÃO DE ANTÍGENOS PRÓPRIOS

A interação química de antígenos próprios com agentes farmacológicos, com produtos biológicos de agentes infecciosos, ou mesmo com estímulos físicos (p. ex., radiação ionizante) pode ocasionar a formação de neoepítopos nos antígenos próprios, que passariam a ser alvo de resposta autoimune. Um exemplo de mecanismo é dado por um modelo experimental, no qual a imunização com a proteína autóloga p53 conjugada a antígenos

do vírus SV40 provocou autoanticorpos contra p53. Uma vez quebrada a tolerância, injeções da proteína p53 isolada foram suficientes para manter os níveis de autoanticorpos.

## ALTERAÇÃO DE VALÊNCIA DE ANTÍGENOS PRÓPRIOS

Autoanticorpos naturais usualmente têm baixa avidéz por antígenos próprios, mas, quando estes últimos tornam-se agregados, podem ser reconhecidos com afinidade suficiente mesmo por autoanticorpos de baixa avidéz, especialmente os de classe M, que são multivalentes. Esta situação ocorre com o fator reumatoide de classe M, que reage predominantemente com IgG agregada em imunocomplexos.

## ATIVAÇÃO POLICLONAL

Está bem demonstrada a presença de linfócitos B circulantes com especificidade para antígenos próprios em indivíduos normais. Usualmente, a maior parte desses linfócitos está energizada, ou seja, inoperante, mas sob o estímulo de proliferação policlonal e podem passar a se expressar de forma significativa. Esta situação parece ocorrer durante a infecção aguda por vírus Epstein-Barr, um ativador policlonal de células B, nas quais são detectados autoanticorpos séricos contra diversos antígenos próprios. Também no lúpus eritematoso sistêmico ocorre ativação policlonal de células B, mas este mecanismo parece ser apenas coadjuvante na ampla desregulação imunitária característica desta enfermidade.

## DEFICIÊNCIA DA FUNÇÃO T SUPRESSORA

O mecanismo de supressão mediado por células T pode ser genérico ou específico para determinado epítipo. Como discutido anteriormente, há vários subtipos linfocitários com função



imunorreguladora, como p. ex. células  $T_{REG}$ , Tr1, Th3,  $T CD8+$  Qa-1 dependente,  $T CD8+ CD28-$ , células NKT e células T gama/delta. Deficiência na função dessas células pode estar associada a desequilíbrios imunitários compatíveis com doenças autoimunes. No ser humano, a deficiência do gene FoxP3 condiciona ausência de células  $T_{REG}$ , levando à síndrome IPEX (ver descrição anterior).<sup>14</sup>

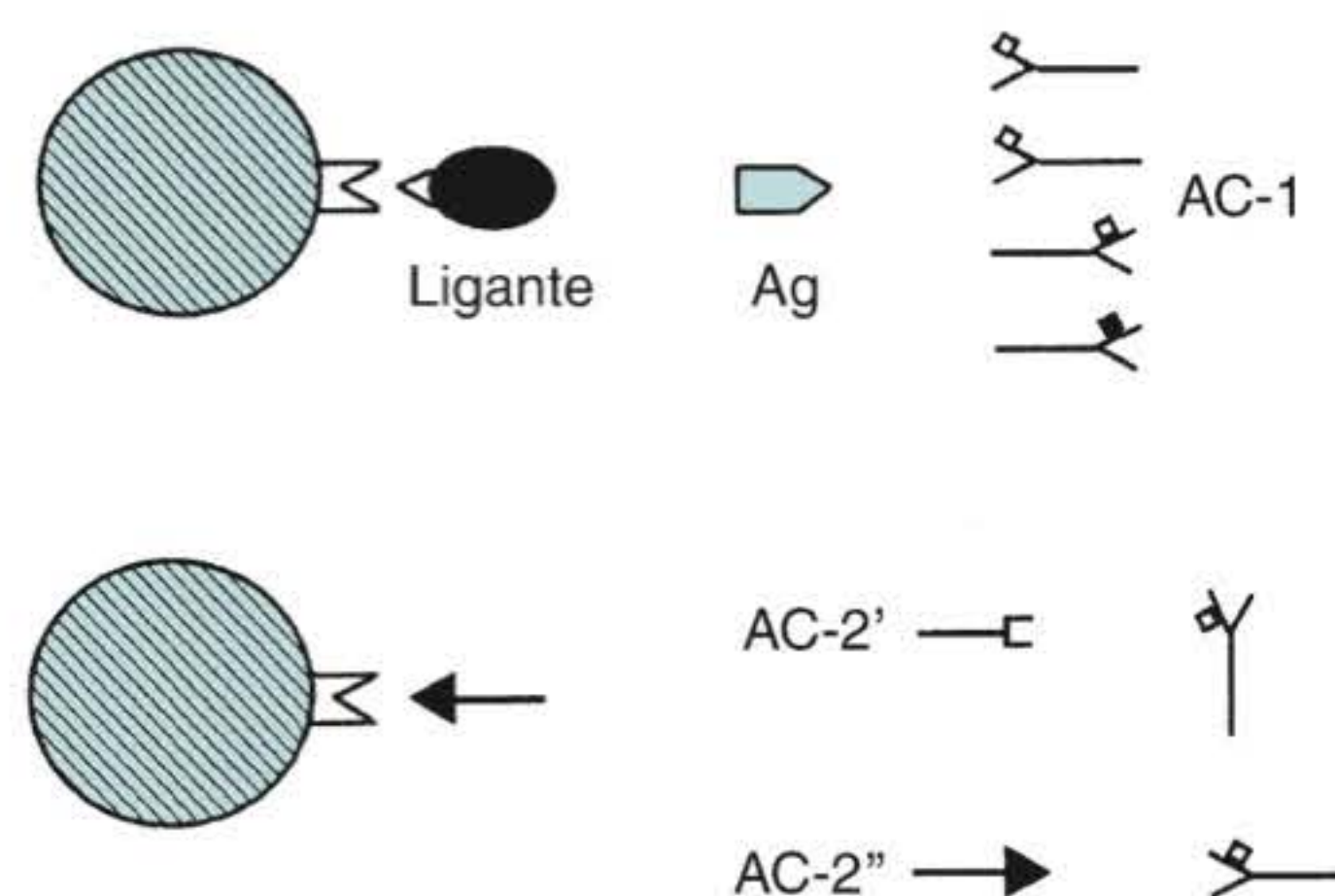
## FALHAS NAS VIAS BIOQUÍMICAS ENVOLVIDAS NOS MECANISMOS DE TOLERÂNCIA

Todos os mecanismos de tolerância dependem, em última instância, de vias bioquímicas específicas. Defeitos congênitos ou adquiridos em quaisquer delas poderiam proporcionar quebra da tolerância.<sup>26</sup> Exemplo definitivo dessa eventualidade ocorre no camundongo MRL/lpr em que o animal desenvolve espontaneamente um quadro linfoproliferativo disseminado, com múltiplos autoanticorpos e manifestações clínicas semelhantes às do lúpus eritematoso sistêmico. A razão do desequilíbrio reside em um defeito do gene que codifica a proteína Fas/apo 1. Essa proteína está envolvida na mediação da apoptose, mecanismo de morte celular programada através do qual os linfócitos com potencial autorreativo são eliminados no timo. Normalmente, cerca de 99% dos linfócitos que adentram o timo são eliminados por esse mecanismo. A correção desse defeito em camundongos MRL/lpr transgênicos, nos quais se inseriu o gene correto para a proteína Fas, impede o desenvolvimento da doença.

A contrapartida humana desta condição é a síndrome autoimune linfoproliferativa (ALPS), anteriormente denominada de síndrome de Canale-Smith, e caracterizada por linfoproliferação associada à diátese autoimune. A linfoproliferação é especialmente exuberante na infância, e as manifestações autoimunes são variadas em intensidade e natureza, sendo observadas em todas as idades. As principais manifestações autoimunes são plaquetopenia e anemia hemolítica, mas também podem ser observados quadros compatíveis com lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide. O defeito gênico mais frequente nos quadros de ALPS é o defeito no gene de Fas, mas defeitos em outros genes da via da Fas de apoptose têm sido descritos, como no gene de Fas ligante, caspase 8 e caspase 10.

## AÇÃO DE SUPERANTÍGENOS

Determinadas moléculas de origem microbiana têm a capacidade de ligar moléculas do CPH de células apresentadoras de antígenos a determinadas cadeias  $V\beta$  do TCR de linfócitos T, promovendo ativação delas independentemente da presença do antígeno para o qual tais células são específicas (Figura 2.2). Como vários clones diferentes de linfócitos T utilizam a mesma cadeia  $V\beta$ , tem-se que superantígenos podem ocasionar uma ativação simultânea de vários clones de células T, inclusive de clones autorreativos. Alguns superantígenos conhecidos incluem a enterotoxinaestafilocócica e a proteína M de estreptococo. Um modelo de autoimunidade induzida por superantígenos ocorre na encefalomielite autoimune experimental em camundongos. Nesse modelo, a maior parte dos linfócitos T autorreativos patogênicos expressa TCR  $V\beta 8.2$ ,

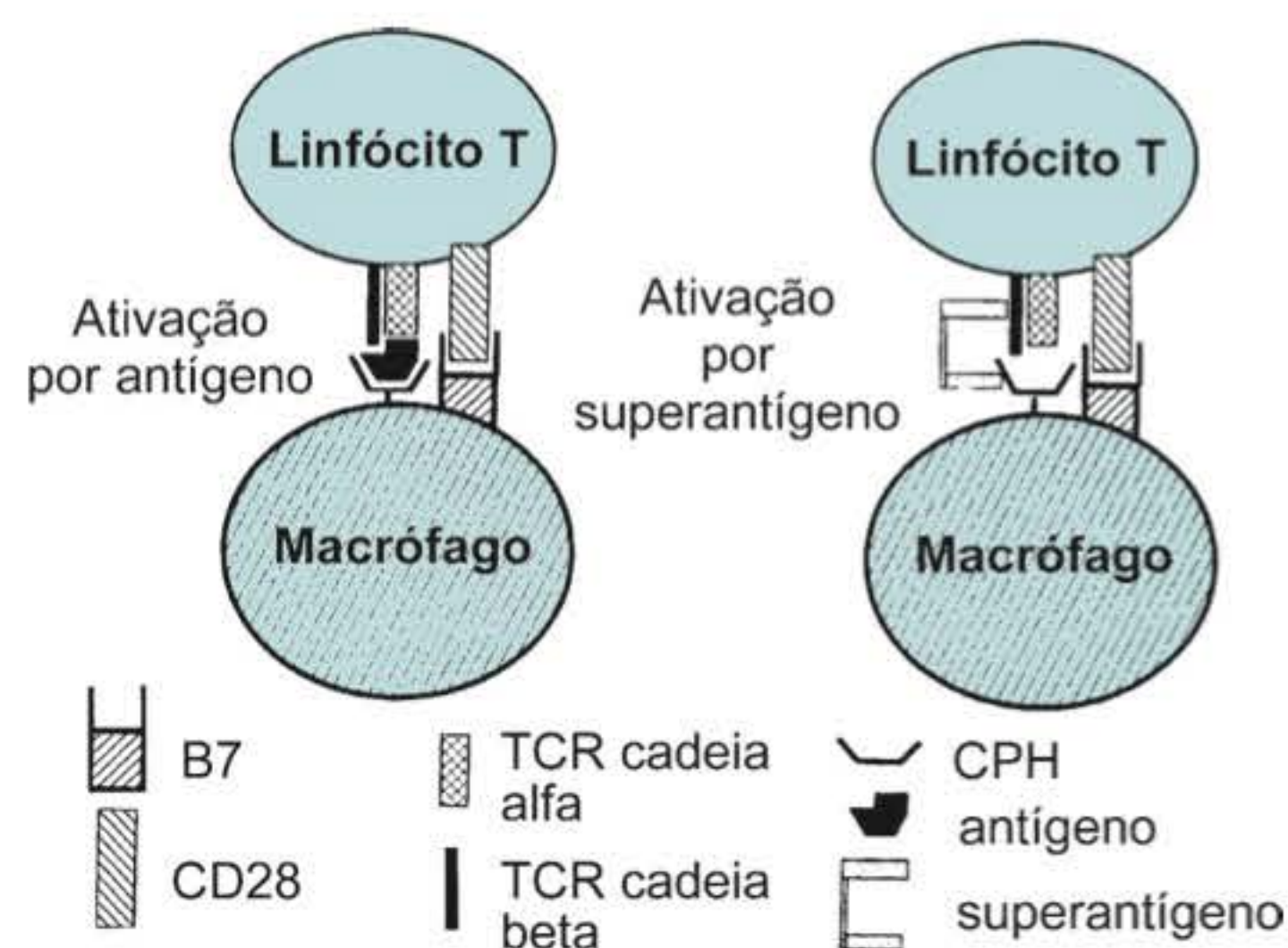


**FIGURA 2.2** Anticorpos anti-idiotipo com atividade de autoanticorpo. Um antígeno estranho que se assemelha a um ligante endógeno pode gerar anticorpos (AC-1) que reconheçam o sítio de ligação do ligante. Anticorpos anti-idiotipo AC-2' reconhecem epítopos não relevantes ao sítio combinatório, e anti-idiotipos AC-2'' reconhecem epítopos correspondentes à região de complementariedade do primeiro anticorpo. AC-2'' poderá ligar-se ao receptor de membrana, bloqueando o ligante endógeno.

que é ligante da enterotoxinaestafilocócica B. Observou-se que esse superantígeno é capaz de provocar recidiva da enfermidade experimental, provavelmente por ativação inespecífica dos clones autorreativos.

## ANTICORPO ANTI-IDIOTIPO COM ATIVIDADE DE AUTOANTICORPO

Anticorpos anti-idiotipos reconhecem regiões hipervariáveis de imunoglobulinas. Alguns anticorpos anti-idiotipos reconhecem exatamente a região de complementariedade ao antígeno e são, portanto, a imagem especular dele.<sup>27</sup> Se o antígeno original for semelhante ao ligante de um receptor da membrana celular – uma glicoproteína viral, por exemplo – o anti-idiotipo também poderá ter a propriedade de se ligar a esse receptor, bloqueando ou estimulando a função celular em questão (Figura 2.3). O mecanismo foi demonstrado experimentalmente em um modelo em que coelhos imunizados com anticorpos antiacetilcolina desenvolveram anticorpos anti-idiotipos que bloqueavam o receptor de acetilcolina, dando lugar a quadro semelhante ao da miastenia *gravis*.



**FIGURA 2.3** Ativação policlonal de linfócitos T por superantígenos, obviando a necessidade de estímulo antigênico.



## EXPOSIÇÃO DE ANTÍGENO SEQUESTRADO

Alguns antígenos existem em locais aos quais os elementos do sistema imunitário não têm acesso. Denominados antígenos sequestrados, eles são desconhecidos do sistema imunitário, que não teve oportunidade de “aprendê-los” como antígenos próprios. Se o sistema biológico é perturbado de modo a expor esses antígenos, poderá haver uma resposta imune contra eles, que serão considerados antígenos estranhos. Essa situação parece ocorrer na oftalmite simpática, ocasionada por trauma ocular, em que ocorre uveíte autoimune no olho contralateral ao que sofreu a lesão traumática.

Alguns dos mecanismos acima listados são baseados em evidências obtidas em modelos animais e, portanto, sua participação nas enfermidades é ainda especulativa. Outros encontram alguma contrapartida em humanos e, portanto, parecem desempenhar real papel na patogênese de algumas enfermidades. Há ainda que se considerar que provavelmente alguns dos mecanismos de quebra de tolerância imunitária participem associadamente da desregulação imunitária observada em certas doenças reumáticas autoimunes humanas. É possível também que enfermidades fenotipicamente semelhantes apresentem mecanismos fisiopatológicos subjacentes distintos.

Finalmente, é interessante refletir que nos processos classificados como autoimunes haveria resposta imunitária especificamente voltada contra antígenos próprios, o que envolveria quebra da tolerância imunológica. Este conceito está bem fundamentado em algumas doenças autoimunes órgão-específicas, como a miastenia *gravis* e o pênfigo foliáceo, em que autoanticorpos contra o receptor da acetilcolina e contra a desmogleína I, respectivamente, têm efeito patogênico direto. Para essas enfermidades, o desafio é o entendimento dos mecanismos de falha na tolerância imunológica. Em contrapartida, nas doenças reumáticas sistêmicas, não há evidência de que os autoanticorpos, em sua maioria, apresentem ação patogênica direta. Este fato enfraquece o próprio conceito de autoimunidade para as enfermidades e abre a possibilidade de que se tratem, em verdade, de enfermidades inflamatórias sistêmicas, cuja fisiopatologia seja associada a distúrbio no controle do processo inflamatório, mas não necessariamente ligada a quebra de tolerância imunológica.

## LINFÓCITOS T E B

No cerne dos distúrbios subjacentes à autoimunidade estão os linfócitos T e B. Nas últimas décadas uma grande quantidade de informação vem se acumulando referente à função das células e aos distúrbios encontrados nas diversas doenças autoimunes. Serão apresentadas a seguir algumas das alterações mais significativas e consistentes.

## LINFÓCITOS T

Os linfócitos T são responsáveis pelo reconhecimento de fragmentos antigênicos processados e apresentados na intimidade de moléculas do CPH por células apresentadoras de antígenos. A partir do reconhecimento, são ativados e proliferam, vindo a secretar diversas citocinas efetoras da resposta imune. Os

linfócitos T CD4<sup>+</sup> têm também o papel de auxiliar linfócitos B na ativação e proliferação após contato com o antígeno. Já os linfócitos T CD8<sup>+</sup> têm também atividades citotóxicas e supressoras. Os linfócitos CD4<sup>+</sup> diferenciam-se em classes funcionais, conforme o ambiente de citocinas em que se encontram. As duas classes tradicionais são os linfócitos Th1 e Th2, que se distinguem pelo perfil de citocinas que secretam e pelas funções imunológicas em que estão envolvidos. As células Th1 caracterizam-se principalmente pela produção de grandes quantidades de INF- $\gamma$  e IL-2, enquanto as células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13. Os linfócitos Th1 estão envolvidos nas respostas de hipersensibilidade tardia, ativação de macrófagos e são muito eficientes na eliminação de patógenos intracelulares. As células Th2 promovem a ação imune humoral, contribuindo para a maturação e diferenciação de linfócitos B, *switch* de classes, desencadeando produção de imunoglobulina e inflamação eosinofílica. Os linfócitos Th2 são importantes no combate aos patógenos extracelulares. Os linfócitos Th0 evoluem para diferenciação Th1 ou Th2 ainda em um estágio inicial da ativação celular, e as citocinas do perfil Th1 ou Th2 direcionam para o desenvolvimento de uma via, inibindo a expressão do padrão oposto. Deste modo, uma vez polarizada a resposta imune para o padrão Th1, a via Th2 será inibida e vice-versa.

As células Th1 são potencialmente pró-inflamatórias e têm sido associadas à indução e progressão de doenças autoimunes. Entretanto, camundongos transgênicos deficientes de INF- $\gamma$  ou de seu receptor, via precípua de ação dos linfócitos Th1, não são protegidos do desenvolvimento de autoimunidade. Ao contrário, os animais se apresentam até mais susceptíveis ao desencadeamento da autoimunidade. As observações levaram ao questionamento da importância das células Th1 na fisiopatologia de distúrbios autoimunes, abrindo perspectivas para a existência de um subtipo adicional de células T, distinto da subpopulação Th1, que fosse capaz de induzir inflamação tecidual e autoimunidade. A busca culminou na recente descoberta de um subtipo de linfócitos CD4 secretor de IL-17, denominado Th17. Este subtipo origina-se de linfócitos Th0 quando expostos a IL-23 e IL-6.<sup>28</sup>

A população de linfócitos T de um dado indivíduo é tremendamente heterogênea em relação aos receptores para antígeno (TCR) e normalmente não há predomínio de clones de linfócitos T com TCR idêntico. Em algumas doenças autoimunes esta situação pode estar alterada.<sup>29</sup> Assim, na artrite reumatoide observa-se expansão oligoclonal e empobrecimento da diversidade do repertório de linfócitos T, tanto no sangue como na membrana sinovial.<sup>30</sup> Esses clones de linfócitos T apresentam características atípicas, como ausência da molécula de superfície CD28, um receptor essencial para a ativação de linfócitos T pelas células apresentadoras de antígeno. Interessantemente, ao contrário do esperado, essas células T deficientes de CD28 não se tornam enérgicas, mas são capazes de proliferação, de secreção de IFN- $\gamma$  e de lise celular.<sup>31</sup> Dados indiretos sugerem que as células são inerentemente autorreativas. Também no lúpus eritematoso sistêmico tem sido observada a expansão de clones de linfócitos T, principalmente aqueles que expressam genes da família V $\alpha$ 8, que resultam em cadeia TCR- $\alpha$  com alta afinidade por epítomos derivados de componentes da cromatina.<sup>32</sup> Este dado está em sintonia com o fato de que pacientes lúpicos



apresentam alta frequência de autoanticorpos contra diversos componentes da cromatina (DNA, histonas, complexo DNA-histona).

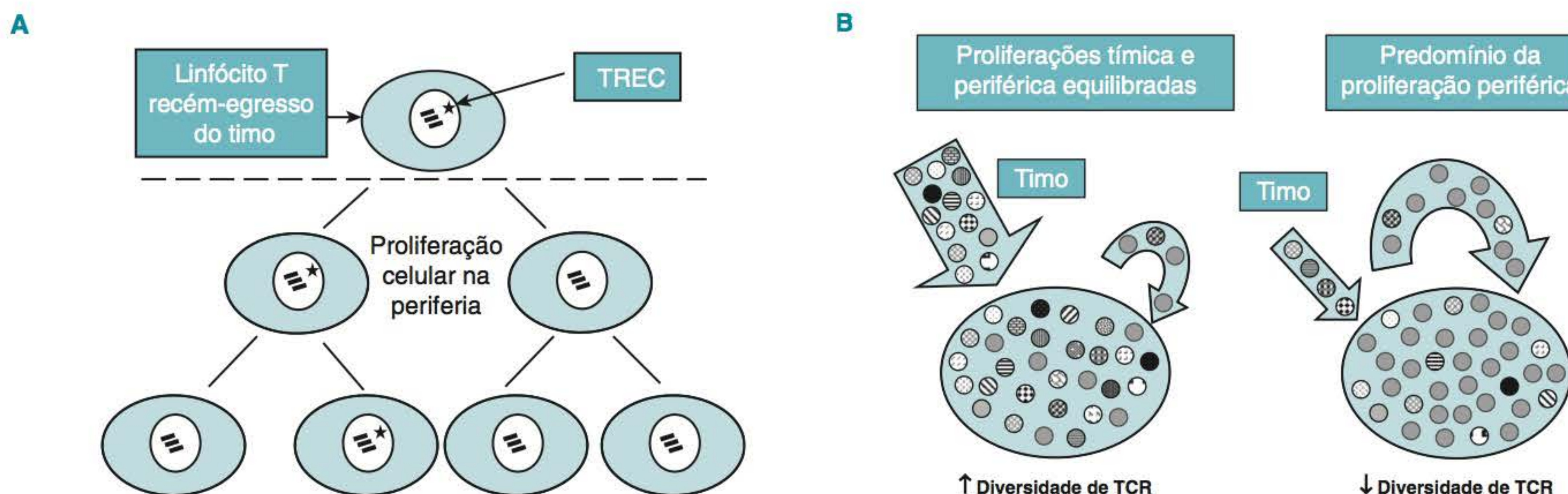
De fato, há evidência de oligoclonalidade e perda de diversidade no repertório de células T em doenças autoimunes. Isto foi claramente verificado em estudos demonstrando baixa porcentagem de linfócitos recém-egressos do timo no sangue periférico no lúpus eritematoso sistêmico e em outras doenças autoimunes.<sup>33</sup> Na última década logrou-se a identificação de um marcador de linfócitos T recém-egressos do timo e que oferece uma medida indireta do grau de timopoiese e, consequentemente, de diversidade de TCR nos linfócitos do sangue periférico. Este marcador é representado pelos *T cell receptor excision circles* (TREC), que são pequenos círculos de DNA episômico gerados durante o processo de rearranjo dos genes TCR para formação de unidades coerentes para transcrição. A grande maioria dos linfócitos recém-egressos do timo apresenta uma cópia de TREC que, por ter localização epissômica (fora do genoma principal), não sofre duplicação durante a divisão celular. Assim, ao longo do processo de proliferação de células T, somente uma das células filhas herda a cópia de TREC. Portanto, a quantia de cópias de TREC em um *pool* de linfócitos T é diretamente proporcional ao ritmo de produção de novos linfócitos pelo timo e inversamente proporcional à taxa de proliferação periférica. Assim, uma baixa frequência de linfócitos portadores de TREC sinaliza que a maioria dos linfócitos analisados são frutos de proliferação periférica e, portanto, tendem a menor diversidade de TCR e a maior oligoclonalidade (Figura 2.4).

Diversas alterações funcionais dos linfócitos T de pacientes com doenças autoimunes começam a serem compreendidas na medida em que se descrevem importantes anormalidades nas vias bioquímicas de sinalização transmembrana do estímulo resultante da interação do peptídeo antigênico e o TCR de linfócitos T em algumas doenças autoimunes, em particular no lúpus eritematoso sistêmico. Na enfermidade, observou-se que

a ativação do complexo TCR/CD3 acarreta uma fosforilação de aminoácidos tirosina mais intensa e abrupta que o normal. Este distúrbio é aparentemente secundário ao fato de que o complexo TCR de diversos subtipos linfocitários no lúpus (CD4+, CD8+, CD16+ e CD45RO+) apresenta deficiência da cadeia  $\xi$ .<sup>34</sup> A deficiência da cadeia parece também ocasionar menor eficiência dos processos de seleção positiva e negativa dos linfócitos no timo, bem como diminuição do processo de morte celular induzida por ativação (*activation induced cell death*, AICD).<sup>35</sup> Este último é um eficiente mecanismo pelo qual linfócitos repetidamente ativados são levados a sofrer apoptose, tendo importância na manutenção da tolerância e na terminação de respostas imunes normais. A interferência no processo de AICD ocasionada por deficiência da cadeia  $\xi$  fornece um cenário francamente favorável ao desenvolvimento e manutenção de clones autorreativos.

A apoptose, ou morte celular programada, é uma via fisiológica de morte celular, caracterizada por condensação e fragmentação da cromatina, diminuição progressiva da célula e fagocitose sem reação inflamatória. É um mecanismo extremamente importante para a manutenção da tolerância imunitária, já que a deleção de clones autorreativos no timo ocorre por esse mecanismo.<sup>36</sup> Igualmente importante é a apoptose de linfócitos periféricos ativados repetidamente por autoantígenos, processo denominado morte programada induzida por ativação (AICD). Como era de se esperar, diversos modelos animais de deficiências nas vias de apoptose resultam em síndromes linfoproliferativas e manifestações autoimunes semelhantes ao lúpus eritematoso sistêmico. Alguns exemplos são o camundongo MRL-*lpr/lpr* (ausência de expressão de Fas), CBA-*lpr<sup>g</sup>/lpr<sup>g</sup>* (expressão de Fas não funcional), C3H-*gld/gld* (expressão de FasL mutado), camundongos *knockout* para IL-2 ou IL-2R e camundongos transgênicos hiperexpressando o proto-oncogene *bcl-2*.

Como mencionado anteriormente, a versão humana para os modelos animais de deficiência na via Fas de apoptose



**FIGURA 2.4** Importância da geração de linfócitos T pelo timo na manutenção da diversidade do repertório de TCR no pool periférico. **A.** O fragmento circular de DNA proveniente do rearranjo dos genes de TCR (TREC) tem localização epissômica (simbolizado como uma estrela) e não se divide, em contraste com o DNA genômico. As células T recém-egressas do timo têm uma cópia de TREC. A maioria das células resultantes da proliferação periférica dos linfócitos T não herda o TREC, o que permite estimar em uma dada amostra o grau de contribuição da atividade tímica para o *pool* de linfócitos T analisados. **B.** Em condições de atividade adequada do timo, há equilíbrio entre a geração de células de TCR inédito e aleatório (provenientes do timo) e aquelas com TCR influenciado pelos antígenos presentes na periferia (provenientes da proliferação periférica). Portanto, há boa diversidade no repertório de TCR. Quando predominam células originadas da proliferação periférica ocorre progressivo empobrecimento da diversidade do repertório de TCR.



é representada pela síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), cujas principais características incluem linfoproliferação maciça, principalmente na infância, e manifestações autoimunes, principalmente plaquetopenia e anemia hemolítica. São descritos casos clinicamente superponíveis ao lúpus eritematoso sistêmico e a outras doenças autoimunes, quando se aplica a denominação síndrome de Canale-Smith.

Entretanto, a deficiência de apoptose não parece ser a regra no lúpus eritematoso sistêmico humano.<sup>37</sup> Pelo contrário, em geral os linfócitos periféricos recém-retirados ou cultivados apresentam uma taxa anormalmente elevada de apoptose, sendo este achado ainda mais expressivo nos pacientes com doença em atividade. Em contrapartida, há evidência de que boa parte dos pacientes lúpicos apresente deficiência na capacidade de opsonização e remoção dos corpos apoptóticos de circulação. Postula-se que a persistência anormal de células apoptóticas na circulação contribua para desenvolvimento de autoanticorpos contra os autoantígenos presentes nas vesículas (*blebs*) das células apoptóticas. Nesse ponto, vale lembrar alguns achados que sugerem um elo entre apoptose e a origem dos autoanticorpos. Vários autores demonstraram que células apoptóticas apresentam vesículas superficiais (*blebs*) ricas em autoantígenos, como SS-A/Ro, SS-B/La, Sm e U1-RNP. Outra observação interessante é que os antígenos alvos de autoanticorpos sofrem clivagem proteolítica diferenciada durante o processo de apoptose.

Por outro lado, o acúmulo de linfócitos observado na membrana sinovial reumatoide poderia ser teoricamente devido à deficiência no processo de apoptose. De fato, embora os linfócitos sinoviais reumatoides expressem quantidades normais de CD95 (Fas) e baixas taxas de *bcl-2* (condições propícias a apoptose), não se tem encontrado evidência de apoptose na membrana ou líquido sinovial de pacientes reumatoides, ao contrário do que se observa em outras artropatias inflamatórias. Interessante que os linfócitos entram em apoptose espontânea quando retirados da articulação e cultivados *in vitro*.<sup>38</sup> IL-15, IL-2 e sobrenadante de cultura de fibroblastos foram capazes de reverter esta tendência a apoptose espontânea, podendo ser parcialmente responsáveis pela baixa taxa de apoptose observada na sinóvia reumatoide.

Um ponto que tem sido intensamente investigado nos últimos anos é a possível disfunção de células T reguladoras nas doenças autoimunes. Os modelos animais evidenciam que o excesso de função T reguladora predispõe ao surgimento de neoplasias e de infecções sistêmicas graves, enquanto a deficiência de função T reguladora ocasiona um leque de síndromes inflamatórias crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico. Em humanos, há estudos que demonstram deficiências quantitativas e funcionais nas células T<sub>REG</sub> em diversas enfermidades autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, diabetes *mellitus* tipo 1, artrite reumatoide, tireoidite de Hashimoto e síndromes de Sjögren. É um campo promissor, e um grande número de estudos encontra-se em andamento com vistas a melhor esclarecimento da relevância e potencial aplicação terapêutica dos distúrbios das células T<sub>REG</sub> nas doenças autoimunes.

## LINFÓCITOS B

A ativação de linfócitos B tem sido demonstrada em diversas condições patológicas, mas tem destaque especial o lúpus

eritematoso sistêmico, em que a hiperatividade de células B é observada não apenas nos pacientes, mas também em seus parentes de primeiro grau.<sup>39</sup> Há exacerbação na transdução de sinal de membrana após ativação dos receptores para antígenos (Ig de superfície), caracterizada por taxas anormalmente altas de influxo de íons Ca<sup>2+</sup>, elevada geração de trifosfato inositol e fosforilação de resíduos de tirosina. A exacerbação na via bioquímica de transdução de sinal de membrana parece ser um defeito comum aos linfócitos B e T no lúpus eritematoso sistêmico.

Uma das possíveis causas de hiperativação de linfócitos B é a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Embora o tema seja controverso e já tenha sido bastante estudado, várias evidências apontam para uma maior frequência de anticorpos anti-EBV em crianças e jovens com lúpus em comparação com crianças e jovens normais. Ademais, a frequência de isolamento do DNA de EBV no sangue periférico desses pacientes foi maior que a de controles sadios pareados para idade.<sup>40</sup> Persiste, entretanto, a dúvida de que a infecção por EBV possa predispor ao lúpus ou que esta última doença possa predispor à infecção pelo EBV, ou ainda que um terceiro fator possa predispor aos dois primeiros.

O processo de maturação e quebra de tolerância das células B tem recebido atenção especial nos últimos tempos, devido à evidência de eficácia de novas terapias dirigidas para depleção ou supressão de linfócitos B, mesmo nas doenças em que clones específicos de células T norteiam o processo de inflamação. A produção de autoanticorpos pode representar um marcador da expansão de células B autorreativas, que por sua vez funcionariam como células apresentadoras de antígenos.<sup>41</sup>

Até o presente momento, foram descritos três pontos cruciais associados à quebra de tolerância durante o desenvolvimento das células B em humanos: um central no estágio de células pré-B imaturas; e dois periféricos, sendo um no estágio de célula B transicional e o último no ponto de maturação de célula B “naïve” e célula B IgM+CD27+. A identificação dos pontos é baseada na demonstração de queda abrupta na proporção de células autorreativas entre dois estágios contíguos da maturação dos linfócitos B.<sup>42</sup>

Aparentemente, além dos pontos críticos no desenvolvimento da célula B, o aumento da ativação de células B dependente de células T na periferia levando à autoimunidade a partir da hipermutação somática também parece ser crucial na etiopatogênese do LES. É possível que a quebra da tolerância nesses casos ocorra devido à depuração inadequada de células apoptóticas apresentadas por células dendríticas foliculares. Dessa forma, cada vez mais é aceito que o LES se desenvolveria como o resultado da atividade aumentada do centro germinativo e da seleção preferencial de células autorreativas.<sup>22</sup>

## O TERRENO PREDISPONENTE

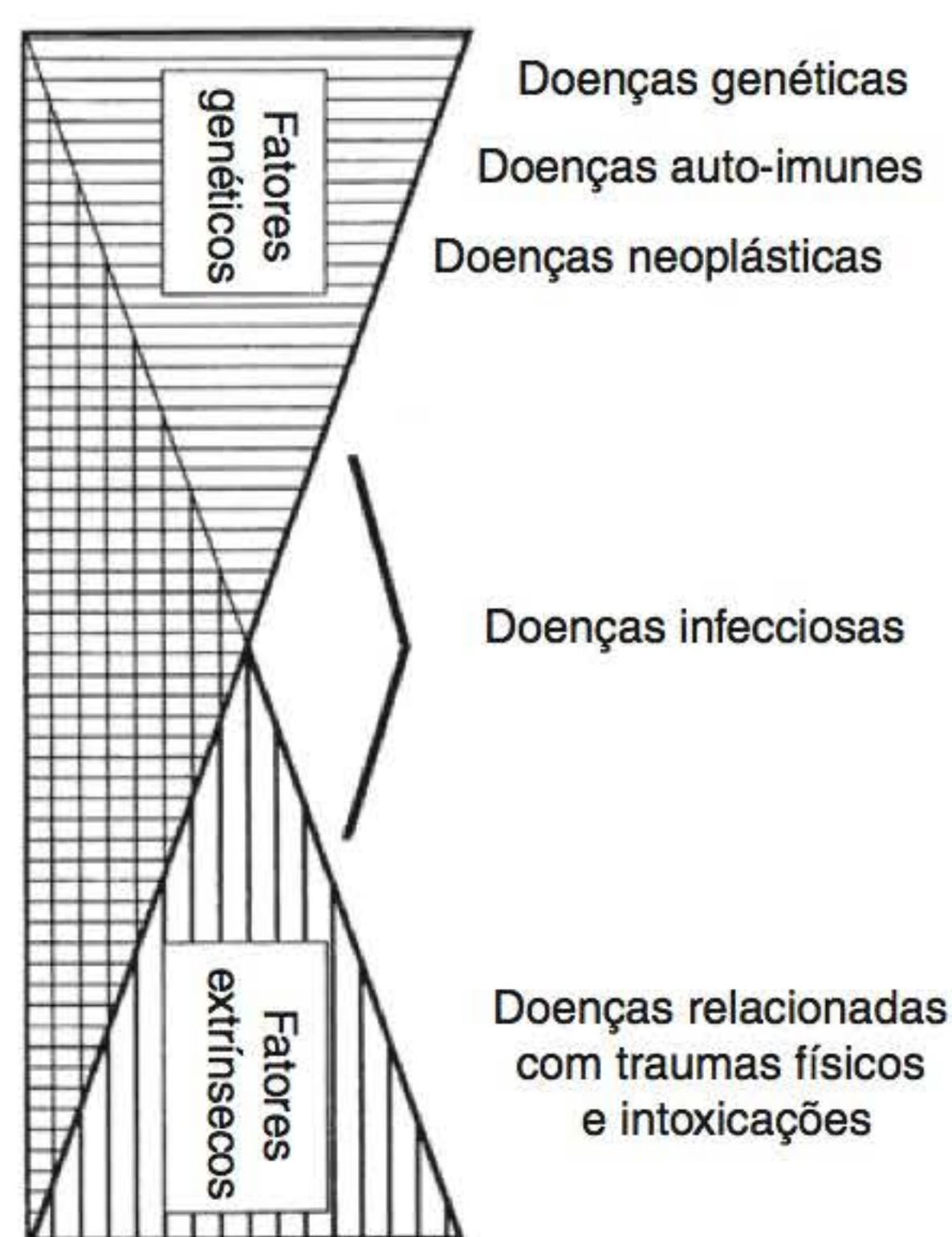
A orquestração dos processos inflamatórios envolve uma miríade de mediadores solúveis, receptores de membrana e elementos celulares. A síntese e metabolismo dos agentes envolvem grande diversidade de elementos reguladores de transcrição gênica e tradução proteica. Os genes responsáveis pelos participantes dos processos inflamatórios e imunológicos apresentam, em sua maioria, considerável polimorfismo, que muitas vezes



condicionam diferenças funcionais nas proteínas que codificam. É fácil compreender, portanto, que o processo inflamatório resultante deverá apresentar alguma variabilidade entre os indivíduos de uma população geneticamente heterogênea. De fato, podemos constatar a heterogeneidade ao observarmos a diversidade de quadros clínicos que diferentes indivíduos apresentam frente ao mesmo agente etiológico.

A homogeneidade de resposta dentro da mesma espécie varia conforme o tipo de estímulo externo: para alguns tipos de estímulo, a resposta da espécie é monótona, enquanto para outros ela apresenta considerável variabilidade individual. Assim, observa-se entre as diferentes enfermidades um gradiente de participação do estímulo externo e do terreno genético (Figura 2.5). Determinados estímulos de natureza física (trauma mecânico, extremos de temperatura, radioatividade) provocam reação monótona, idêntica em todos os indivíduos de uma dada espécie, sendo os principais determinantes do quadro clínico. Todos os indivíduos daquela espécie irão desenvolver quadro clínico semelhante, quando expostos àquele estímulo. Já nos processos infecciosos há considerável participação do agente etiológico, mas também importante participação da constituição genética, resultando em heterogeneidade qualitativa e quantitativa no quadro clínico. Por exemplo, indivíduos diferentes infectados pelo vírus da hepatite A podem desenvolver quadro clássico de hepatite transitória, hepatite fulminante ou mesmo não apresentarem qualquer sintoma. As doenças genéticas estariam em outra extremidade do espectro, na qual o estímulo externo tem participação apenas coadjuvante. As doenças autoimunes e neoplásicas encontram-se também próximas a essa faixa do espectro, em que a constituição genética é altamente determinante. Por exemplo: enquanto a maioria dos indivíduos expostos ao estreptococo  $\beta$  hemolítico do grupo A desenvolverá orofaringite, só 3% apresentará febre reumática.

A importância do terreno genético nas doenças autoimunes é reforçada pela observação de risco aumentado dessas doenças em familiares dos pacientes e pela alta concordância em gêmeos



**FIGURA 2.5** Espectro de influência de fatores genéticos e extrínsecos sobre os diversos tipos de enfermidades.

univitelinos. Por outro lado, a existência de casos de gêmeos univitelinos discordantes evidencia também a importância dos fatores extrínsecos e/ou probabilísticos.<sup>43</sup>

Estudos imunológicos clássicos em camundongos revelaram que a capacidade de resposta aos vários antígenos vincula-se intimamente aos genes Ia e Ie, correspondentes aos genes do CPH de classe II no homem, fato que é hoje bem compreendido, já que as moléculas do CPH de classe II são responsáveis pela apresentação de antígenos exógenos aos linfócitos T.<sup>44</sup> Em 1973, demonstrou-se que 90% de pacientes com espondilite anquilosante têm o alelo HLA-B27, e posteriormente esse alelo mostrou-se associado também a outras doenças do grupo das espondiloartrites. Nos anos subsequentes verificou-se que várias outras doenças autoimunes também apresentam expressivas associações a determinados alelos de classe II do CPH.<sup>45</sup> Assim, o HLA-B27 está associado à espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite psoriásica. Os alelos que compartilham o epítipo compartilhado (DRB1\*0101, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*1001 e \*1401), estão associados à artrite reumatoide. O lúpus eritematoso sistêmico está associado aos alelos HLA DRB1\*0301, DQA1\*0501 e DQB1\*0201. A doença de Behçet está associada ao HLA B51. Em 99% dos pacientes com doença celíaca é possível identificar DQ2 ou DQ8. Na diabetes *mellitus* tipo 1, estão associados à susceptibilidade os alelos DRB1\*0405, \*0403, DQB1\*0201 e 0302. Em contrapartida, são protetores para a doença os alelos DRB1\*0403, \*0406, \*0408 e DQB1\*0602.<sup>46</sup>

A evolução das formas de estudo do CPH tem influenciado a acuidade das associações clínicas. Os estudos tradicionais determinavam as moléculas do CPH na superfície de linfócitos mediante anticorpos policlonais ou monoclonais. Um avanço foi representado pela cultura mista de linfócitos, na qual essas moléculas eram reconhecidas pelo TCR de linfócitos específicos. Em ambos os casos, têm-se uma informação do fenótipo do CPH, mas os anticorpos e linfócitos T têm uma capacidade limitada de “enxergar” algumas diferenças sutis entre essas moléculas. As recentes técnicas de biologia molecular permitem sequenciar o DNA correspondente às regiões variáveis dos genes do CPH, e fornecem a informação genotípica precisa.<sup>47</sup> Dessa forma, as associações com as doenças autoimunes tornam-se mais confiáveis e relevantes. Isto pode ser bem exemplificado na artrite reumatoide, em que 98% dos pacientes apresentam um dos seguintes alelos, DRB1\*0401, 0404 ou 0101, que compartilham uma sequência de aminoácidos nas posições 67-74 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia  $\beta$  (domínio  $\beta$ 1).<sup>45</sup> A homozigose, ou presença simultânea dos alelos, confere maior gravidade à doença. Um progresso semelhante tem sido alcançado para outras doenças autoimunes, como a diabetes *mellitus* tipo 1 e a doença celíaca.

São várias as possíveis explicações para as associações entre determinados alelos do CPH e as doenças autoimunes:<sup>47,48</sup>

- O alelo de susceptibilidade teria características moleculares favoráveis à apresentação de peptídeos antigênicos associados ao desenvolvimento de autoimunidade.
- Como o CPH participa da seleção de linfócitos T no timo, o alelo envolvido poderia favorecer a seleção de células T com potencial autorreativo.



- O alelo de suscetibilidade estaria em desequilíbrio de ligação genética com outro gene não identificado, que seria o verdadeiro responsável pela susceptibilidade à doença.
- Mimetismo molecular entre o alelo em questão e alguma molécula de um agente externo (exemplo, redutase da nitrogenase de *Klebsiella pneumoniae* e HLA-B27).
- O alelo funcionaria como receptor de membrana para um agente externo capaz de desencadear a doença.

O conhecimento preciso dos alelos do CPH predisponentes a determinadas doenças reumáticas autoimunes poderá eventualmente ter implicações terapêuticas. Peptídeos sintéticos com afinidade para os alelos envolvidos poderiam ser usados para bloquear essas moléculas, abordagem adotada com sucesso na encefalomielite autoimune experimental em camundongos e com sucesso relativo na esclerose múltipla em humanos.

Por três décadas o estudo da imunogenética esteve circunscrito basicamente a três sistemas: genes das imunoglobulinas, genes das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do TCR e genes do CPH. Nos últimos anos, com o advento da tecnologia de manipulação do DNA, tem se delineado a perspectiva de analisar o polimorfismo de uma diversidade de moléculas envolvidas no controle da função imunitária e que certamente trarão importantes dividendos para o melhor entendimento das doenças reumáticas.<sup>49</sup> Ao contrário de genes monomórficos, que se apresentam idênticos em todos os espécimes de uma determinada espécie, grande parte dos genes envolvidos na função imunitária são polimórficos, ou seja, apresentam variação mais ou menos extensa nos vários indivíduos. Essas variações podem ou não acarretar consequências funcionais, seja ao influenciar a taxa de expressão ou resultar moléculas com perfil funcional alterado.

Genes responsáveis pela síntese de citocinas, moléculas de adesão intercelular e receptores de membrana têm sido extensamente estudados no contexto das doenças reumáticas autoimunes, com alguns achados de grande interesse.<sup>49</sup> Assim, o gene da IL-6 apresenta um polimorfismo bialélico G/C na posição -174, que acarreta altas taxas de expressão de IL-6 no genótipo gg em relação aos demais. Coerentemente, demonstrou-se que crianças com doença de Still apresentam maior frequência do alelo g que controles. O gene do TNF- $\alpha$  apresenta um polimorfismo bialélico na posição -308, sendo que o alelo -308A resulta em elevadas taxas de secreção de TNF- $\alpha$ . Este alelo está representado em maior frequência no lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, alopecia areata e dermatite herpétiforme. O gene para o receptor de Fc de IgG (Fc $\gamma$ RIIA ou CD32) apresenta polimorfismo (g  $\rightarrow$  a) que resulta em uma arginina (R) ou histidina (H) na posição 131. Demonstrou-se que o alelo H131 é raro em pacientes lúpicos da raça negra com nefrite. Este achado é coerente com a observação de que o alelo H131 é particularmente capaz de fixar IgG2 e, portanto, sua falta poderia acarretar dificuldade na depuração de imunocomplexos desta subclasse. Outro interessante polimorfismo na mesma classe de molécula envolve o gene do Fc $\gamma$ RIIIA (CD16), que apresenta variação no nucleotídeo 509 (t  $\rightarrow$  g), acarretando uma fenilalanina (F) ou uma valina (V) no resíduo 179 do receptor. O alelo 179F/F tem menor capacidade de ligação de IgG1, IgG3 e IgG agregada. Coerentemente, o fenótipo 179F/F está associado à ocorrência de lúpus e de nefrite lúpica em distintos grupos étnicos.

Adicionalmente, polimorfismos de proteínas intracitoplasmáticas também já foram associados ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Um exemplo ilustrativo é o polimorfismo do gene que codifica a PTPN22 (*Proteintyrosinephosphatase, non-receptor type 22*), em especial o denominado alelo T R620W, que determina a troca de um aminoácido arginina por um triptofano na posição 620. A proteína funcionalmente inibe a ativação de linfócitos, portanto, as mutações na PTPN22 aparentemente comprometem a seleção de células T no timo e, portanto, as células autorreativas caíam na periferia. Várias doenças autoimunes já foram associadas com polimorfismos da PTPN22, como p. ex. artrite reumatoide, lúpus, diabetes *mellitus* tipo 1, tireoidite de Hashimoto, artrite idiopática juvenil, esclerose sistêmica, poliangiite com granulomatose, artrite psoriática, dentre outros.<sup>50</sup>

Uma vertente interessante dos estudos de polimorfismo gênico é a farmacogenômica, em que se analisa a variação dos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de um determinado medicamento em função do polimorfismo de genes envolvidos em seu metabolismo e mecanismo de ação. Também são analisados sob este prisma os efeitos colaterais produzidos pelo medicamento. Como exemplo, podemos citar o polimorfismo no gene do CYP450 2D6, que é responsável pelo metabolismo de diversos fármacos, como o propranolol, nifedipina, imipramina, fluoxetina, haloperidol, dextrometorfan e codeína. Além de polimorfismos clássicos, o gene CYP450 2D6 pode aparecer em número de cópias variando de zero a treze. Toda a variabilidade condiciona aspectos da farmacocinética, o que reflete diretamente na dose eficaz a ser prescrita e na possibilidade de efeitos colaterais. Para a nortriptilina, por exemplo, uma mesma dose pode ocasionar concentração sérica 6 vezes maior em pacientes com uma única cópia funcional de CYP450 2D6 em relação àqueles com treze cópias do gene.<sup>51</sup>

Recentemente o advento de novas técnicas de biologia molecular possibilitou a realização de estudos de associação entre doenças autoimunes e o sequenciamento do genoma inteiro. Várias mutações puderam ser identificadas e associadas clinicamente com fenótipos clínicos específicos. Interessantemente, alguns polimorfismos associaram-se a várias doenças reumáticas autoimunes, mostrando vias fisiopatológicas similares. Há, por exemplo, chance aumentada de desenvolvimento de LES ou artrite reumatoide em pacientes com polimorfismos de único nucleotídeo de TNFAIP3 (*TNF $\alpha$ -induced-protein3*).<sup>52</sup> Outro exemplo são os polimorfismos de *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4) também associados com LES e artrite reumatoide.<sup>53</sup>

Estes e outros estudos apontam claramente que a meticulosa dissecação dos polimorfismos de genes envolvidos nos processos imunitários deverá fornecer um panorama esclarecedor sobre as diferenças fenotípicas observadas nas doenças autoimunes. Ademais, o estudo do polimorfismo de genes de proteínas envolvidas no metabolismo e mecanismo de ação dos fármacos pode otimizar a terapêutica e propiciar um tratamento personalizado para cada paciente. Entretanto, é importante ter em mente que, dadas as peculiaridades da composição genética das diversas etnias, os estudos de polimorfismo gênico derivados de uma determinada amostra populacional deverão ser sempre validados em cada contexto étnico.



## AGENTES EXTERNOS

Muitos agentes físicos, farmacológicos e químicos têm sido implicados no desencadeamento de processos autoimunes (Tabela 2.4). Em certas circunstâncias, esses agentes representam simplesmente o gatilho de um processo autoimune latente, como ocorre, por exemplo, com a exposição solar e o lúpus eritematoso sistêmico. Em outras situações, são diretamente responsáveis pelo desequilíbrio imunitário, atingindo vasta gama de indivíduos, como na epidemia desencadeada em 1981, na Espanha, por um carregamento de óleo comestível deteriorado.

A demonstração de que a maioria dos casos de crioglobulinemia mista essencial está associada à infecção persistente pelo vírus da hepatite C reacendeu os interesses na possibilidade de que determinadas condições autoimunes sejam desencadeadas e/ou mantidas por agentes exógenos desconhecidos ou de difícil detecção.<sup>40,54</sup>

Um aspecto controverso, mas que não se deve esquecer, é a participação de fatores emocionais e do estresse psicológico no desencadeamento e modulação dos processos autoimunes. A observação clínica registra que quadros autoimunes são frequentemente desencadeados ou exacerbados após transtornos psicológicos expressivos, e evidências experimentais reforçam a observação. Camundongos (NZB/NZW) F1 desenvolvem quadro mais precoce e mais grave de lúpus eritematoso sistêmico quando mantidos em isolamento social ou privados de sono. As vias de conexão entre o sistema nervoso e o sistema imunológico começam a serem identificadas. Por exemplo, linfócitos T apresentam receptores para neuro-hormônios, como prolactina e hormônio adrenocorticotrópico.

Este é um campo de grande interesse atual, esperando-se que a definição dos mecanismos participantes do eixo psico-neuro-endócrino-imunitário venha a contribuir para o entendimento e manipulação da influência psicológica nos processos autoimunes.

**TABELA 2.4** Agentes externos desencadeadores de processos autoimunes

Agente externo	Processo autoimune
Luz ultravioleta	Lúpus eritematoso sistêmico
Trauma mecânico	Fasciite eosinofílica
Procainamida, hidralazina, isoniazida	Lúpus eritematoso induzido por droga
L-triptofano*	Síndrome eosinofilia-mialgia
Óleo comestível deteriorado*, tricloroetileno	Quadro escleroderma-símile
Bleomicina, cloreto de vinil	Quadro escleroderma-símile
Vírus da hepatite C	Crioglobulinemia mista, vasculite, diversas manifestações autoimunes

\*Esse efeito parece ter se originado de um contaminante na preparação do L-triptofano, nos Estados Unidos, em 1990; e de um lote específico de óleo na Espanha, em 1981, respectivamente.

## FATORES HORMONAIS

A maioria das doenças reumáticas autoimunes – especialmente o lúpus eritematoso sistêmico – tem maior prevalência no sexo feminino, sendo esse predomínio mais notável nas faixas etárias compatíveis com fertilidade sexual, ou seja, quando há abundante secreção de estrógenos. De fato, alguns estudos apontam níveis aumentados de estrógenos em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. Por outro lado, há uma incidência inesperadamente aumentada de lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com a síndrome de Klinefelter, que sabidamente cursa com níveis diminuídos de andrógenos. Estudos com modelos animais também demonstram a importância dos hormônios femininos na modulação da autoimunidade. A doença lúpus-símile do camundongo (NZB/NZW) F1 é mais grave e precoce em fêmeas, e, quando castradas ou tratadas com drogas masculinizantes, a doença tem comportamento mais benigno.

Outros fatores ligados ao gênero também parecem influenciar o desenvolvimento de doenças autoimunes. Um exemplo intrigante refere-se ao padrão de inativação do cromossomo X. Como se sabe, as células femininas têm apenas um cromossomo X funcional e o outro está inativado. Normalmente há distribuição igualitária na inativação do cromossomo X de origem paterna e materna, sendo que 50% das células têm o cromossomo X materno funcional e 50% têm o cromossomo X paterno funcional. Alguns estudos têm demonstrado que em algumas doenças autoimunes, como a esclerose sistêmica e a tireoidite de Hashimoto, há inativação preferencial de um cromossomo X, seja materno ou paterno. Outra observação correlata refere-se à perda de uma cópia do cromossomo X, que ocasiona monossomia X. Esta anomalia está presente em 5%-10% das células de mulheres com esclerose sistêmica, cirrose biliar primária e tireoidite de Hashimoto.<sup>55</sup> Esses achados sugerem a existência de algum fator alterado no cromossomo X, que estaria associado a essas anomalias cromossômicas e à susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes.

Na artrite reumatoide não tratada, múltiplos distúrbios hormonais têm sido descritos.<sup>56</sup> O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está intacto, mas há uma tendência a hipocortisolemia, especialmente na doença em atividade. Ademais, a resposta secretória de prolactina e hormônio do crescimento está diminuída em várias provas com estímulo. A proporção estrógeno/andrógeno está aumentada em homens e mulheres pré-menopausa. Concentrações basais de dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA estão diminuídos em pacientes com artrite reumatoide. Interessantemente, os baixos níveis de DHEA correlacionam-se com baixos níveis matutinos de cortisol, e altos níveis matutinos de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa e índice articular de Ritchie.

As bases dos efeitos imunomoduladores dos hormônios sexuais começam a serem esclarecidas. Recentemente, demonstrou-se que o sulfato de DHEA e a di-hidrotestosterona (DHT) reprimem o promotor do gene da IL-6, diminuindo assim a síntese desta interleucina. Este pode ser um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos anti-inflamatório e imunossupressor dos andrógenos. Ademais, demonstrou-se que macrófagos humanos e murinos expressam receptores citoplasmáticos e nucleares para estrógenos e andrógenos, sendo capazes de convertê-los em seus



metabólitos ativos.<sup>57</sup> Dada a importância central do macrófago na artrite reumatoide, pode-se conceber esta como uma das formas pelas quais os hormônios sexuais influenciam a expressão desta enfermidade.

Ao confirmar os achados desses estudos, diversos ensaios terapêuticos empregam andrógenos ou inibidores de estrógenos no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide têm trazido resultados encorajadores. Assim, o uso de undecanoato de testosterona por 6 meses na artrite reumatoide resultou na diminuição dos níveis de fator reumatoide, no número de juntas edemaciadas e na necessidade diária de anti-inflamatórios. No lúpus eritematoso sistêmico, o uso de DHEA tem resultado em melhora dos parâmetros clínico-laboratoriais e tem possibilitado a redução da dose de prednisona usada para controle da doença. Em particular, o análogo da testosterona ladogal tem-se demonstrado eficaz no controle de trombocitopenia autoimune secundária ao lúpus.

Apesar dos excitantes achados, deve-se salientar que a influência estrogênica e androgênica não é absoluta, já que as doenças autoimunes, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide, acometem também indivíduos do sexo masculino com perfil hormonal normal.

## AUTOANTICORPOS

Um dos elementos cardinais das doenças autoimunes sistêmicas é a produção de grandes quantidades de autoanticorpos com alta afinidade para constituintes intracelulares.<sup>30</sup> Essa é,

na verdade, uma das mais convincentes evidências da natureza autoimune de tais enfermidades.

Cada doença reumática autoimune está associada a um espectro característico de autoanticorpos e vários desses autoanticorpos têm ocorrência restrita a uma enfermidade, a ponto de alguns serem considerados como marcadores específicos de determinadas doenças (Tabela 2.5). Essa associação estrita sugere que alguns autoanticorpos possam estar intimamente relacionados ao distúrbio imunitário específico da doença em questão. Por isso, o estudo dos respectivos autoantígenos poderia trazer valiosas informações sobre a desregulação imunitária subjacente.

Estudos de imunoprecipitação com soros autoimunes demonstraram que os autoantígenos são usualmente componentes de partículas ou domínios subcelulares funcionalmente importantes, e que diferentes componentes dessas partículas ou domínios subcelulares são, frequentemente, alvo de autoanticorpos na mesma doença<sup>30</sup> (Tabela 2.6). Essa observação sugere que os domínios ou partículas subcelulares podem ter sofrido algum tipo de interferência que tornou seus componentes passíveis de resposta autoimune.<sup>30</sup>

Os autoanticorpos reconhecem epítomos extremamente conservados filogeneticamente, como atesta o fato de reagirem com substratos de diversas espécies de animais. Ao se comparar a sequência de aminoácidos, observa-se que os autoepítomos correspondem exatamente às regiões mais conservadas das proteínas. Não foi surpresa, portanto, a constatação de que os autoepítomos são, com frequência, sítios ativos ou catalíticos das moléculas. De fato, em ensaios *in vitro*, diversos autoanticorpos têm a capacidade de inibir a função dos respectivos autoantígenos (Tabela 2.7).

**TABELA 2.5** Associação entre autoanticorpos e doenças reumáticas autoimunes

Autoanticorpo	Associação principal	Observações
Anti-DNA nativo	LES	Marcador específico; 60% dos casos; associado a nefrite em atividade
Anti-Sm	LES	Marcador específico; 20% dos casos
Anti-PCNA	LES	Marcador específico; 5% dos casos
Anti-RNP ribossômico	LES	Marcador específico; 20% dos casos; associado a atividade de doença
Anti-Scl-70	ES difusa	Marcador específico; 20% dos casos; associado às formas com envolvimento pulmonar exuberante
Anti-Jo-1	PM	Marcador específico; 30% dos casos; associado a polimiosite com pneumonite intersticial, artrite e hiperqueratose palmar (mãos de mecânicos)
Anticentrômero	CREST	Formas limitadas de ES, cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren, fenômeno de Raynaud isolado
Anti-U1-RNP	DMTC	Também em 40% dos LES, 20% das ES; associado a dedos em salsicha, fenômeno de Raynaud, hipomotilidade esofageana
Anti-histona	LE induzido por droga	Encontrado em várias outras condições, inclusive LES, AR
Anti-SS-A/Ro	Síndrome de Sjögren	Sjögren (60%), LES (40%), LE subagudo (80%), Lúpus neonatal (100%) ES (10%), PM (15%), cirrose biliar primária (10%)
Anti-SS-B/La	Síndrome de Sjögren	Sjögren (40%), LES (10%)
Anti-CCP	AR	Marcador específico; 70% dos casos; aparecimento precoce.
Anti-PM/Scl	PM/ES	Também em formas isoladas de ES e de PM. Associado a bom prognóstico

LES: lúpus eritematoso sistêmico; ES: esclerose sistêmica; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; AR: artrite reumatoide; PM: polimiosite; CCP: peptídeo citrulinado cíclico.



**TABELA 2.6** Doenças reumáticas autoimunes, autoantígenos e domínios subcelulares envolvidos

Enfermidade	Autoantígenos	Domínio subcelular
Esclerose sistêmica	NOR-90, RNA polimerase I, To/Th fibrilarina, centrômero, PM/Scl, nucleolina	Nucléolo
Lúpus eritematoso	DNA, histona, nucleossomo, PCNA	Cromatina
Sistêmico	proteínas do complexo Sm e U1-RNP, U1-RNAs	Spliceosomas
Polimiosite	tRNAsintetases (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ) Complexo SRP	Ribossomos e unidades de transcrição protéica

Estas observações são particularmente relevantes quando se considera que os anticorpos induzidos por imunização experimental de animais reconhecem trechos não conservados e não inibem a função enzimática dos respectivos antígenos. Essa diferença sugere um contexto imunológico peculiar associado à origem dos autoanticorpos, no qual os sítios catalíticos dos autoantígenos estariam expostos e suscetíveis a induzir a autoimunização. O estudo de condições que afetem os domínios subcelulares envolvidos e interfiram com os sítios catalíticos dos autoantígenos, em cada enfermidade, poderá abrir caminho para a identificação dos estímulos desencadeadores delas.

Outra questão que se coloca é a do potencial patogênico dos autoanticorpos. Anticorpos anti-DNA estão comprovadamente envolvidos na gênese da glomerulonefrite lúpica, mediante a formação e deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular. Anticorpos anti-SS-A/Ro parecem participar da lesão do sistema de condução cardíaco no lúpus neonatal. Anticorpos contra moléculas de superfície em linfócitos, plaquetas e hemácias podem causar lise deles. Anticorpos antifosfolípidos parecem interferir diretamente com a função anticoagulante da  $\beta$ 2-glicoproteína 1. Entretanto, não é certo o papel patogênico da vasta maioria dos outros autoanticorpos observados nas doenças reumáticas autoimunes, já que eles se voltam contra antígenos intracelulares, ambiente a que as imunoglobulinas normalmente não têm acesso ou têm acesso muito restrito.

## ARTROPATIAS MICROCRISTALINAS

### GOTA

A fisiopatologia da gota está alicerçada em dois elementos fundamentais: a resposta celular e a proteína que reveste os cristais de monourato de sódio.<sup>58</sup> Ao longo dos anos vão se acumulando depósitos de cristais em sítios específicos. Na crise aguda da gota ocorre o desprendimento de cristais de seus depósitos, não o surgimento de novos cristais. Na intimidade dos tecidos, os cristais estão revestidos por proteínas que são importantes elementos envolvidos na resposta celular. Uma das principais proteínas que revestem os cristais de monourato de sódio é a IgG, que recobre

**TABELA 2.7** Autoanticorpos capazes de inibir funções celulares

Autoanticorpos	Função inibida*
DNA topoisomerase I (Scl-70)	Relaxamento da dupla hélice de DNA
tRNAsintetases (JO-1, PL7, PL-12, OJ, EJ)	Acoplamento ao tRNA dos aminoácidos histidina, treonina, alanina isoleucina e glicina, respectivamente
Sm/U1-RNP	Processamento do RNA mensageiro ( <i>splicing</i> )
RNP ribossômico	Tradução do RNA mensageiro
RNA polimerase I	Transcrição do RNA ribossômico
PCNA	Replicação do DNA dependente da polimerase delta

\*Observações feitas *in vitro*.

toda a sua superfície. A interação dos receptores de Fc de IgG (Fc $\gamma$ R) dos leucócitos com a IgG na superfície dos leucócitos é decisiva para a fagocitose dos cristais. Uma vez dentro dos leucócitos, os cristais são localizados nos fagolisossomas. Quando as enzimas do fagolisossoma quebram a IgG da superfície do cristal, as ligações de hidrogênio na superfície nua do cristal induzem a lise da membrana do fagolisossoma, ocasionando extravasamento do conteúdo lítico e consequente a ruptura do leucócito. O derrame do conteúdo proteolítico no extracelular é responsável pelo intenso processo inflamatório característico da gota. No líquido sinovial, os cristais de monourato de sódio reagem particularmente com neutrófilos e monócitos, menos frequentemente reagem com células parenquimatosas, como as células sinoviais, fibroblastos ou células tubulares.

Em contrapartida, a apolipoproteína E, produzida pelas células sinoviais, também pode revestir os cristais e tem papel inibidor sobre a fagocitose e a resposta celular. Diferenças na resposta inflamatória a diferentes tipos de cristais podem se dever ao tipo predominante de proteínas revestindo os cristais. Assim, podemos entender o encontro de cristais de monourato de sódio aparentemente inertes em casos de “gota não inflamatória”, portanto, sem resposta celular.

Durante a resposta celular característica da crise de Gota, vários mediadores podem ser liberados, incluindo: fatores quimiotáticos, enzimas lisossomiais, prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4 (LTB4), interleucina 1 (IL-1), IL-6, espécies reativas de oxigênio e collagenase. Muitos destes fatores estimulam o influxo de neutrófilos, monócitos e linfócitos. O mecanismo de produção eicosanoides envolve a liberação da fosfolipase A2, que é necessária para quebrar ácidos graxos de fosfolípidos da membrana. Esta etapa é inibida pela colchicina, limitando a produção de eicosanoides, e explicando o sucesso terapêutico dele na crise de gota.

### DOENÇA POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO

Têm sido demonstrados efeitos humorais, celulares e na membrana celular.<sup>59</sup> Os cristais de pirofosfato de cálcio podem ativar



a via clássica e a alternativa do sistema Complemento, elevando o teor dos produtos de clivagem de Complemento no líquido sinovial (C3dg). Este fenômeno ocorre na forma pseudogotosa, forma aguda, mas tende a não ser observado na forma crônica da doença, apesar de marcante inflamação clínica. O fator de Hageman ativado *in vivo* leva à produção de calicreína, bradicipina, plasmina e outros mediadores solúveis. O pirofosfato de cálcio lesa a membrana plasmática levando à lise da membrana de lisossomos, hemácias e neutrófilos. Os cristais de pirofosfato de cálcio induzem a produção de superóxidos pelos neutrófilos e liberação das enzimas lisossômicas, fatores quimiotáticos e lipo-oxigenase derivados do ácido aracídico, incluindo leucotrieno B<sub>4</sub>, resultando na fagocitose. Outras interações celulares com pirofosfato de cálcio incluem secreção de interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) pelos monócitos e liberação de IL-6 de sinoviócitos e monócitos.

Em sistemas biológicos, os cristais de pirofosfato de cálcio atraem proteínas aniônicas e catiônicas com seleção preferencial por imunoglobulinas. A adsorção de IgG pode promover contexto pró-inflamatório ou não inflamatório, na dependência da relação estereoquímica estabelecida. Em analogia ao que ocorre com os cristais de monourato de sódio, a adesão de apolipoproteínas B, lipoproteínas de baixa e alta densidade inibem a citólise de neutrófilos induzida pelos cristais de pirofosfato de cálcio.

## DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS

A remodelação óssea é um processo temporalmente regulado que resulta na reabsorção coordenada seguida por consequente formação do tecido ósseo. O processo ocorre em unidades multicelulares básicas nas quais os componentes celulares são os osteoclastos (células reabsortivas) e os osteoblastos (células formadoras). Sinais que ainda não são completamente entendidos atraem os osteoclastos, células multinucleadas com capacidade reabsortiva, aos sítios de remodelação. Quando a reabsorção óssea é concluída, um processo que leva 3 a 5 semanas, a superfície óssea e a lacuna formada atraem os osteoblastos, células mononucleares formadoras de osso, que enchem a unidade multicelular básica com nova matriz óssea que será mineralizada.<sup>62</sup>

Os osteoclastos são derivados de células hematopoiéticas pluripotentes; os osteoblastos derivam de células mesenquimais presentes no microambiente ósseo. O equilíbrio entre a reabsorção e formação óssea nas diversas unidades básicas de remodelação determinará se, no fim do ciclo, a massa óssea será aumentada, reduzida ou permanecerá estável. Os osteócitos são osteoblastos que ficaram embebidos em lacunas da matriz de osso calcificada. Mediante processos citoplasmáticos, formam uma grande rede comunicante que ajuda a manter as propriedades materiais e estruturais do osso. São considerados sensores mecânicos do tecido ósseo e identificam sítios para remodelar quando as cargas físicas prevalentes são sentidas e necessitam adaptação.<sup>61</sup>

O esqueleto atua como um reservatório de cálcio durante o desenvolvimento fetal e a lactação em mamíferos. Durante o desenvolvimento humano exibe três fases distintas: crescimento durante a infância, homeostase esquelética durante a vida adulta, e perda óssea durante a velhice. Durante a infância, a taxa de

formação óssea efetuada por células da linhagem do osteoblasto é muito superior à de reabsorção óssea promovida por osteoclastos, o que conduz ao ganho progressivo da massa óssea e é seguido por uma fase de homeostasia na vida adulta em que a taxa de formação de osso é igual à taxa de reabsorção, associando-se, assim, a manutenção da massa óssea. Durante os últimos anos de vida, há uma perda gradual da massa óssea e deterioração da arquitetura do tecido, o que demonstrou ser devido à perda do delicado equilíbrio da remodelação óssea com excesso de reabsorção juntamente com uma diminuição na formação, o que leva a perda óssea que, em última análise, se manifesta como osteoporose.<sup>62</sup>

Diversas condições são identificadas como fatores de risco para baixa massa óssea, osteoporose e fragilidade esquelética. As condições parecem ser multifatoriais e na sua etiopatogênese podem estar incluídos: predisposição genética, insuficiência do pico de massa óssea, imobilização, falência gonadal, ingestão inadequada de cálcio e vitamina D, além de hábitos de vida e outros fatores ambientais (tabagismo, alcoolismo, uso de medicações, em especial os glicocorticoides etc.).

Os esteroides sexuais, a saber, estrogênio e testosterona, desempenham um papel importante na regulação do metabolismo ósseo. Assim, a redução deles está associada a um aumento da remodelação óssea, aumento da reabsorção óssea, e redução relativa da formação óssea, resultando em perda óssea acelerada.<sup>63</sup> Estudos em humanos e em animais com deleção gênica de receptores de esteroides sexuais demonstram efeito mais importante do estrogênio que da testosterona sobre a homeostase esquelética em ambos os gêneros. Os estudos levaram a proposta, há quase uma década, de um modelo “unitário” para a fisiopatogênese da osteoporose. Segundo o modelo, a privação estrogênica é identificada como a causa predominante da perda óssea inicialmente acelerada e depois mais lenta em mulheres na pós-menopausa, e também como um contribuinte significativo para a perda óssea observada nos homens.<sup>64</sup> Tem sido demonstrado que o início da perda de massa óssea trabecular ocorre em ambos, homens e mulheres, a partir da terceira década de vida, quando os níveis de estrogênio são normais, enquanto as diminuições no osso cortical parecem coincidir nas mulheres com o início da menopausa.<sup>65</sup>

A via de sinalização molecular RANK-L/RANK/OPG medeia a produção e a atividade das células da linhagem do osteoclasto.<sup>61</sup> O RANK-L, membro da superfamília TNF, é produzido pelas células estromais na medula óssea e pelas células de revestimento, ambas da linhagem osteoblástica. Ele interage com o RANK, um membro da família do receptor do TNF, em células da linhagem macrófago/monócito bem como em osteoclastos maduros, induzindo a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. A proteína solúvel OPG, produzida e secretada pelos osteoblastos, inibe a interação entre RANK-L e RANK e, assim, funciona como retroalimentação negativa, inibindo a gênese e atividade dos osteoclastos. Modelos animais de deleção gênica, bem como os casos raros de mutações humanas nos genes que codificam os membros desta via de sinalização, estabeleceram as características essenciais do paradigma do controle da reabsorção óssea e da osteoclastogênese.<sup>61</sup> O equilíbrio entre as três moléculas (RANK-L, RANK e OPG) permite que a formação óssea e a reabsorção sejam processos regulados e a perda óssea seja evitada durante a remodelação do osso.



Nosso entendimento sobre a osteoporose e seu tratamento começa a se deslocar dos osteoclastos à formação óssea mediada pelos osteoblastos e a rede complexa dos osteócitos profundamente embebidos na matriz óssea. Estudos recentes forneceram pistas importantes sobre o papel da via de sinalização molecular Wnt, a qual controla a diferenciação do osteoblasto, o acréscimo e a perda de massa óssea. Como é atualmente entendido, as diversas proteínas Wnt ligam-se ao receptor *frizzled* e ao correceptor LRP5 (proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 5) na superfície dos osteoblastos. Depois de uma série de eventos moleculares no citoplasma, a sinalização de Wnt leva à estabilização de  $\beta$ -catenina e à sua subsequente translocação ao núcleo celular, onde ocorrem eventos de transcrição gênica associada à ativação do osteoblasto.<sup>61</sup>

A perda óssea associada ao envelhecimento, independente dos níveis de esteroides sexuais, pode estar relacionada com o estresse oxidativo.<sup>66</sup> O aumento do estresse oxidativo associado ao envelhecimento ocasiona em vários tipos celulares, incluindo o osteoblasto, um aumento da expressão de fatores de transcrição da família FoxO, os quais são importantes para a modulação dos mecanismos de defesa antioxidante. A deleção do gene FoxO1 seletivamente em osteoblastos diminuiu significativamente os índices de formação óssea, que foi relacionado com uma falha nos mecanismos de defesa antioxidantes.<sup>67</sup>

A participação e contribuição dos mecanismos de perda óssea independentes dos níveis de esteroides sexuais ainda aguardam estudos definitivos. O potencial efeito do estrógeno sobre tais mecanismos e as relações entre os sistemas ainda precisam ser estudados em maior detalhe. O modelo unitário para a deficiência estrogênica e a fisiopatogênese da osteoporose deverá então ser modificado de modo a refletir os recentes progressos na área.<sup>68</sup>

Grandes avanços foram realizados para estender nosso conhecimento acerca dos mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo aparecimento da perda óssea e da fragilidade esquelética associada ao envelhecimento. Um melhor entendimento dos mecanismos de regulação da remodelação óssea permitirá abordagens diagnósticas e terapêuticas mais acuradas e precoces no manejo das doenças osteometabólicas.

## OSTEOARTROSE OU OSTEOARTRITE

O conhecimento atual segrega os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoartrose (OA) em dois mecanismos fundamentais relacionados aos efeitos adversos da sobrecarga anormal na cartilagem normal ou da sobrecarga normal na cartilagem anormal. O envelhecimento foi sugerido como o fator primário que contribui para este estado anormal da cartilagem articular, embora os fatores genéticos que causam anormalidades na diferenciação do condrócito influenciam na composição e na estrutura da matriz da cartilagem, e também contribuam para anormalidades biomecânicas, independentemente do impacto do processo de envelhecimento.<sup>69</sup>

A superfície articular desempenha um papel essencial na transferência de carga através da articulação, e há boa evidência de que as condições que produzem transferência de carga aumentada e/ou modelos alterados da distribuição de carga

podem acelerar a iniciação e a progressão da OA. Vários estudos mostraram que os fatores de riscos para início e progressão da OA associada a trauma ou lesão articular foram semelhantes àqueles vistos na OA idiopática. Os fatores incluíram fatores sistêmicos, fatores biomecânicos locais, obesidade, gênero feminino e fatores genéticos.<sup>70</sup>

O condrócito pode responder a alterações biomecânicas aumentando a atividade sintética ou aumentando a produção de citocinas inflamatórias, que também são produzidas por outros tecidos conjuntivos. Estudos *in vitro* demonstram que a compressão estática excessiva estimula a depleção de proteoglicanos, causa dano à rede de colágeno e reduz a síntese de proteínas da matriz da cartilagem, ao passo que a compressão dinâmica aumenta a atividade sintética da matriz. Em resposta ao dano traumático, a expressão gênica global é ativada, resultando na expressão aumentada de mediadores inflamatórios, degradação da cartilagem mediada por proteinases e fatores de resposta ao estresse. Os condrócitos têm receptores para responder à estimulação mecânica, muitos dos quais são também receptores da matriz extracelular. Incluídas entre esses receptores estão várias integrinas. A ativação deles pode estimular a produção de proteinases da degradação da matriz, citocinas inflamatórias e quimiocinas.<sup>71</sup>

Há várias linhas de evidência que indicam que anormalidades genéticas podem resultar em quadros mais avançados e precoces de OA. Os resultados de estudos epidemiológicos, a análise de modelos de agrupamento familiar, estudos de gêmeos e a caracterização de distúrbios genéticos raros sugerem que a predisposição hereditária seja um fator de risco importante. Por exemplo, os estudos de gêmeos mostraram que a influência de fatores genéticos pode responder por cerca de 70% do risco de desenvolver OA. Polimorfismos ou mutações em genes, que codificam componentes da matriz extracelular e moléculas sinalizadoras, podem determinar a suscetibilidade a OA.<sup>69</sup>

A OA não é considerada uma artropatia inflamatória clássica, devido à ausência de neutrófilos no fluido sinovial e a falta de manifestações sistêmicas da inflamação. A OA associa-se frequentemente, contudo, com sinais e sintomas da inflamação, inclusive dor articular, aumento de volume com prejuízo funcional significativo e incapacidade. Embora permaneça o debate quanto ao papel essencial da inflamação sinovial na OA, a infiltração sinovial de células B e T ativadas e o aumento da expressão de mediadores pró-inflamatórios são comuns na OA precoce e tardia. A inflamação sinovial é um fator que provavelmente contribui para a disfunção do condrócito, favorecendo o desequilíbrio entre as atividades catabólicas e anabólicas do condrócito durante a remodelação da cartilagem.

Evidências obtidas *in vivo* e *in vitro* indicam que o condrócito pode produzir e responder a um número de citocinas e quimiocinas presentes nos tecidos conjuntivos e fluidos da cartilagem com OA e podem ser alvos terapêuticos potenciais para controle dos sintomas e modular a progressão da doença.<sup>72</sup> Está bem documentado que os níveis de interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) são determinantes dos níveis aumentados de enzimas catabólicas e mediadores inflamatórios, como prostaglandina e óxido nítrico, nos tecidos conjuntivos e fluido sinovial. Os condrócitos na cartilagem com OA expressam IL-1, enzima conversora de IL-1 (caspase-1) e outros mediadores. A IL-1 é



sintetizada por condrócitos em concentrações que são capazes de induzir a expressão de metaloproteinases (MMPs), agreganases, e outros produtos catabólicos. Além de induzir a síntese de MMPs e outras proteinases, a IL-1 e o TNF aumentam a síntese da prostaglandina E2 (PGE2), estimulando a expressão ou a atividade da ciclo-oxigenase (COX-2), PGE sintetase-1 (mPGES-1), e fosfolipase solúvel A2 (sPLA2), os quais regulam a produção de óxido nítrico via sintetase induzível do óxido nítrico (iNOS, ou NOS2). A IL-1 também induz outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-17, e IL-18, e quimiocinas, inclusive IL-8, e suprime a expressão de um número de genes associados com o fenótipo do condrócito diferenciado.<sup>72</sup>

Estudos recentes sugerem um papel fundamental para as adipocinas na fisiopatologia da osteoartrose. Modelos animais de obesidade induzida por dieta mostram que a sobrecarga mecânica não explica completamente o agravamento da osteoartrose do joelho. Dados experimentais confirmam que algumas adipocinas podem ser biomarcadores para a gravidade da osteoartrose.<sup>73</sup>

## CONCLUSÃO

A fisiopatologia das doenças inflamatórias reumáticas é um dos maiores desafios da Medicina. Dadas as características peculiares e extrema complexidade do sistema imunitário, não são bem sucedidos aqui os modelos tradicionais que têm sido bem-sucedidos no entendimento de distúrbios em sistemas mais simples e de natureza mais mecanicista. No entanto, um considerável progresso vem sendo feito em várias áreas simultaneamente, o que permite uma melhor compreensão da fisiologia do sistema imunitário, deverá permitir um entendimento mais preciso dos distúrbios patológicos e, por conseguinte, deverá franquear o estabelecimento de modalidades terapêuticas eficazes. Exemplos pioneiros do desdobramento são os assim denominados “medicamentos imunobiológicos”, representados por anticorpos monoclonais e proteínas de fusão que interagem com citocinas e receptores de membrana, induzindo alterações imunitárias e clínicas favoráveis nos pacientes.<sup>74</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 5a ed. Londres: Saunders WB. 2007.
2. Schwartz RH. Acquisition of immunologic self-tolerance. *Cell*. 1989; 57:1073-81.
3. Stites, DP, Terr, AI, Parslow, TG. Basic and Clinical Immunology. 8ª ed. Connecticut: Appleton & Lange. 1994.
4. O'shea JJ, Averil MA, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2:37-45.
5. Dighiero G, Lymberi P, Guilbert B, Ternynck T, Avrameas S. Natural autoantibodies constitute a substantial part of normal circulating immunoglobulins. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 475:135-41.
6. Herzenberg LA. B-1 cells: the lineage question revisited. *Immunol Rev*. 2000; 175:9-22.
7. Sidman CL, Shultz LD, Hardy RR, Hayakawa K, Herzenberg LA. Production of immunoglobulin isotypes by Ly-1+ B cells in viable motheaten and normal mice. *Science*. 1986; 232:1423-5.
8. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+CD27+CD43+CD70-. *J Exp Med*. 2011; 208 (1):67-80.
9. Massabki PS, Acceturi C, Nishie IA, Silva NP, Sato EI, Andrade LEC. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS*. 1997; 11:1845-50.
10. Murphy KM, Heimberger AB, Loh DY. Induction by antigen of intrathymic apoptosis of CD4+CD8+TCR10 thymocytes in vivo. *Science*. 1990; 250:1720-3.
11. Goodnow CC, Crosbie J, Jorgensen H, Brink RA, Basten A. Induction of self-tolerance in mature peripheral B lymphocytes. *Nature*. 1989; 342:385-91.
12. Rizzi M, Ferrera F, Filaci G, Indiveri F. Disruption of immunological tolerance: role of AIRE gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2006; 5 (2):145-7.
13. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol*. 2001; 2:816-22.
14. Hori S, Nomura T, Sakaguchi T. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003; 5609:1057-61.
15. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33:149-76.
16. Papadimitraki ED, Bertsias GK, Boumpas DT. Toll like receptors and autoimmunity: a critical appraisal. *J Autoimmun*. 2007; 29:310-8.
17. Gaip US, Munoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S, Sarter K, Voll RE, Winkler T, Kuhn A, Kalden J, Kern P, Herrmann M. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *J Autoimmun*. 2007; 28:114-21.
18. Glovsky MM, Ward PA, Johnson KJ. Complement determinations in human disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93:513-23.
19. Lv Y et al. Confirmation of C4 gene copy number variation and the association with systemic lupus erythematosus in Chinese Han population. *RheumatolInt*. 2011; DOI 10.1007/s00296-011-2023-7.
20. Wu YL et al. Phenotypes, genotypes and disease susceptibility associated with gene copy number variations: complement C4 CNVs in European American healthy subjects and those with systemic lupus erythematosus. *Cytogenet Genome Res*. 2008; 123:131-41.
21. Yang Y et al. Gene Copy-Number Variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European America. *Am J Hum Genet*. 2007; 80:1037-54.
22. Dorner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:243.
23. Jesus AA et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011; 20 (12):1275-84.
24. Perl A, Nagy G, Koncz A, Gergely P, Fernandez D, Doherty E, Telarico T, Bonilla E, Phillips PE. Molecular mimicry and immunomodulation by the HRES-1 endogenous retrovirus in SLE. *Autoimmunity*. 2008; 41:287-97.
25. Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine*. 2008; 41:84-91.
26. Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Annals Immunol (Inst Pasteur)*. 1974; 125C:373-89.
27. Oukka M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (Suppl 3):iii87-90.
28. Kumar V, Kono DH, Urban JL, Hood L. The T-cell receptor repertoire and autoimmune diseases. *Annual Rev Immunol*. 1989; 7:657-82.
29. Tan EM, Chan EKL. Molecular biology of autoantigens and new insights into autoimmunity. *Clin Investigator*. 1993; 71:327-30.



30. Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25 (5 Suppl 46):S4-11.
31. Shi Y, Kaliyaperumal A, Lu L et al. Promiscuous presentation and recognition of nucleosomal autoepitopes in lupus: role of autoimmune T cell receptor alpha chain. *J Exp Med*. 1998; 187:367-78.
32. Kayser C, Alberto FL, Silva NP, Andrade LEC. Decreased number of T cells bearing TCR rearrangement excision circles (TREC) in active recent onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004; 13:1-6.
33. Liossis SN, Ding XZ, Dennis JG, Tsokos GC. Altered pattern of TCR/CD3-mediated protein tyrosyl phosphorylation in T cells from patients with systemic lupus erythematosus: deficient expression of the T cell receptor zeta chain. *J Clin Invest*. 1998; 101:1448-57.
34. Georgesku L, Vakkalanka RK, Elkon KB, Crow MK. Interleukin 10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. *J Clin Invest*. 1997; 100:2622-33.
35. Kappler JW, Roehm N, Marrack PT. Self tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell*. 1987; 49:272-80.
36. Salmon M, Scheel-Toellner D, Huissoon AP et al. Inhibition of T cell apoptosis in rheumatoid synovium. *J Clin Invest*. 1997; 99:439-46.
37. Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science*. 1990; 248:1380-8.
38. Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006; 64:45-50.
39. Pillai S, Mattoo H, Cariappa A. B cells and Autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23 (6):721-31.
40. Meffre E, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20:632-38.
41. Gregersen PK, Behrens TW. Genetics of autoimmune diseases: disorders of immune homeostasis. *Nat Rev Genet*. 2006; 12:917-28.
42. Kronenberg M. Self-tolerance and autoimmunity. *Cell*. 1991; 65:537-42.
43. Weyand CM, Goronzy JJ. Functional domains on HLA-DR molecules: implications for the linkage of HLA-DR genes to different autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 70:91-8.
44. Porto LCMS, Pontes LFS. Estudos de associação de HLA e doenças. Rio de Janeiro: Ed UERJ, 2007.
45. Degos L, Blanchet O, Lepage V, Pascale P, Hors J. Molecular approaches to the relationships between HLA and susceptibility to diseases. *Adv Nephrol*. 1992; 21:13-22.
46. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1998; 95:14447-52.
47. Andrade LEC. Time for some molecular introspection. *Rev Bras Reumatol*. 1998; 38:53-8.
48. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Letters*. 2011; 585:3689-98.
49. Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stüven T, Evert BO, Schwab M, Elchelbaum M. Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenet*. 2001; 11:553-4.
50. Graham RR et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008; 40 (9):1059-61.
51. Remmers EF et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007; 357:977-86.
52. James JA, Kaufman KM, Farris AD et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997; 100:3019-26.
53. Selmi C, Invernizzi P, Gershwin ME. The X chromosome and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18:601-5.
54. Masi AT, da Silva JAP, Cutolo M. Perturbations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clinical Rheumatol*. 1996; 10:295-331.
55. Cutolo M, Accardo S, Villaggio B et al. Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:820-7.
56. Ferrari, AJL. Gota In: *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp, Reumatologia*, Emilia I Sato, Barueri, SP: Ed. Manole. 2004, 341-50.
57. Ferrari, AJL. Doença por Depósito de Pirofosfato de Cálcio In: *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp, Reumatologia*, Emilia I Sato, Barueri, SP: Ed. Manole. 2004, 351-5.
58. Simon LS. Osteoporosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2007; 33(1):149-76. Epub 2007/03/21.
59. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nature reviews Rheumatology*. 2012; 8(11):684-9. Epub 2012/10/17.
60. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine reviews*. 2002; 23(3):279-302. Epub 2002/06/07.
61. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005; 328(3):688-96. Epub 2005/02/08.
62. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998; 13(5):763-73. Epub 1998/06/04.
63. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008; 23(2):205-14. Epub 2007/10/17.
64. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *The Journal of biological chemistry*. 2007; 282(37):27285-97. Epub 2007/07/12.
65. Rached MT, Kode A, Xu L, Yoshikawa Y, Paik JH, Depinho RA, et al. FoxO1 is a positive regulator of bone formation by favoring protein synthesis and resistance to oxidative stress in osteoblasts. *Cell metabolism*. 2010; 11(2):147-60. Epub 2010/02/10.
66. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011; 26(3):441-51. Epub 2010/10/12.
67. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2013; 25(1):108-13. Epub 2012/10/20.
68. Sun BH, Wu CW, Kalunian KC. New developments in osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2007; 33(1):135-48. Epub 2007/03/21.
69. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2012; 8(11):665-73. Epub 2012/08/08.
70. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012; 51(2):249-57. Epub 2012/03/06.
71. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Current opinion in rheumatology*. 2013; 25(1):114-8. Epub 2012/10/24.
72. Scheinecker C, Redlich K, Smolen JS. Cytokines as therapeutic targets: advances and limitations. *Immunity*. 2008; 28 (4):440-4.



## Aspectos psicossociais das doenças reumáticas

João Manuel Cardoso Martins

Marcelo da Silva Kaminski

*Se queres te conhecer, observa os outros.  
Se quiseses compreender os outros, olha no fundo de ti mesmo.*

SCHILLER

### A RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE

A razão pela qual alguém procura um clínico nem sempre é a busca de diagnóstico, pelo menos por parte dos pacientes; para esses é o desejo de se sentir reasssegurado de não ter doença séria. Busca-se estímulo para continuar a luta cotidiana, mas também o afeto e a compreensão que não se tem na vida diária, encontrando alguém supostamente perfeito.

Procura-se um reumatologista devido a problemas de natureza variada: o sintoma físico, a perda de uma função, uma situação de incapacidade, dor... muita dor. Problemas que têm em comum o fato de serem vivenciados como insuportáveis pela pessoa que os experimenta.

A relação médico-paciente constitui o espaço do reconhecimento, da aceitação e da busca de soluções. Trata-se de uma relação de ajuda, baseada em conhecimento específico: trabalha-se sempre com um referencial teórico, que é o suporte para a intervenção terapêutica. Mas é importante notar que faz parte desse referencial uma concepção do homem e de suas relações consigo mesmo, com os outros e com o mundo.

Quando um paciente procura o médico, por exemplo, com dor difusa e medo de ser submetido a corticoterapia, o referencial teórico pode levar ao diagnóstico diferencial e à conclusão de que se trata de fibromialgia. Diagnóstico realizado, não há lugar no caso para corticoterapia. O espaço da relação médico-paciente permitirá aclarar a causa da dor, explicar seus mecanismos e indicar o modo de lidar com eles (farmacoterapia, exercícios etc.).

Caberá ao médico estimular o paciente a conviver melhor com o sofrimento crônico, reassegurá-lo de que não haverá deformidades e desculpá-lo, mostrando-lhe que não é ele o responsável pelos sintomas, que são reais.

Ao mesmo tempo, o paciente será estimulado a abandonar o papel de "vítima", tornando-se sujeito na luta pela melhora (a maior parte do tratamento, como os exercícios e a adesão à farmacoterapia, dependerá dele). Finalmente, procurar-se-á saber o que

levou o paciente a ter receio da corticoterapia, desmistificando esse medo, uma vez que ela poderá ser necessária no futuro.

Ao adequar a relação médico-paciente aos instrumentos psicoterápicos de apoio e esclarecimento, cria-se maior conscientização sobre a mudança de vida que está trazendo sofrimento, frustração e fantasias de incapacidade; ao se tocar o paciente no exame físico, faz-se algo importantíssimo, e que o psicoterapeuta não faz. O toque, sendo e tendo "sentido", pode catalisar uma possível mudança comportamental.

É evidente que a psicoterapia desenvolvida pelo reumatologista não é uma psicoterapia profunda, apoiada no papel do inconsciente, com seus impulsos e conflitos reprimidos e não resolvidos. Trata-se da psicoterapia que tenta reestruturar, reeducar e expandir a personalidade do paciente, a fim de que ele aceite seus sintomas, aprenda a lidar com eles e se motive a resolvê-los. Realizada pelo especialista, psicoterapeuta, médico ou não, seu objetivo é tornar consciente o inconsciente do paciente, por meio de uma interpretação verbal; busca-se criar função, ao contrário do medicamento, que repara função.

A psicoterapia do reumatologista, desenvolvida na relação médico-paciente, além do apoio e esclarecimento já referidos, usa dois instrumentos básicos: experiência intuitiva e sensibilidade.

A experiência intuitiva permite ao médico consentir, sentir com, sofrer com. Isso significa apostar na alteridade, colocar-se no lugar do outro, para, desse ponto de observação, visualizar melhor suas crises, seus conflitos intrapsíquicos, sua angústia pessoal, buscando conscientizá-lo e levá-lo à compreensão desses problemas, tarefa que é facilitada por não estar o médico no meio dos problemas, e oferecer referenciais que possam ajudá-lo.

Referencial não é conselho, mas um farol que, ao iluminar, avisa ao navegante que ele se encontra em águas perigosas, cabendo-lhe, com sua experiência e instrumentos, levar a embarcação para águas mais seguras.



O paciente descreve, mas não compreende, porque está bloqueado pela ansiedade ou depressão que a doença gera. Reduzindo estes sintomas, e às vezes apelando para a farmacoterapia, o médico permitirá que o paciente tenha maior capacidade de racionalização ao enfrentar seus problemas. Dando-lhe a oportunidade de expressar suas emoções reprimidas, suas preocupações, seus temores, leva-o a discutir suas crises de vida, seus conflitos pessoais e sua doença, gerando esclarecimento intelectual.

A experiência intuitiva, cuja fonte está no interesse pelo paciente, simpatia e capacidade de consentir, é o que permite ao médico eleger as palavras e os atos tranquilizadores. E, para isso, há que se ter sensibilidade. O domínio dos sentimentos, que nada mais são do que instrumentos que a pessoa usa no seu cotidiano com os outros, e das emoções, objeto fundamental de trabalho de um terapeuta, não pode ser alcançado por outra via que não a da sensibilidade. Sensibilidade para acolher, ouvir, sentir e catalisar mudanças. Sem a sensibilidade para ouvir, “e saber ouvir é a melhor forma de saber o que, quando e como falar”, o médico não terá percepção intelectual do que a doença promove, seja nas estruturas do organismo, seja na geração de conflitos pessoais ou interpessoais do paciente, os quais, em última análise, geram suas impossibilidades e dificultam sua capacidade de adaptação.

Sentir o paciente por meio de uma escuta acolhedora é também servir de tela, na qual ele possa projetar seus sintomas e emoções, para que o médico, como verdadeiro diretor de cena, possa decifrá-los e interpretá-los, eliminando incongruências na percepção da doença ou conflito e ajudando-o a lidar mais realisticamente e racionalmente com suas dificuldades.

Essa atitude, que pode melhorar a autoconfiança e a autoestima do paciente, fatores de ajuda na recuperação e/ou controle de qualquer dificuldade, só terá êxito, entretanto, se houver afinidade entre o clínico e o paciente, estabelecendo-se a chamada aliança terapêutica.

Se você, caro leitor, achar nesta altura que não dispõe de tempo suficiente para desenvolver tal postura com seus pacientes, lembre-se de que Enid Balint e J. S. Norell provam o contrário, em *Seis minutos para o paciente*. Se pensar que não tem muita sensibilidade e que esta é como o talento, ou se tem ou não se tem, lembre-se de que fatores inespecíficos, como a empatia, a compreensão, o respeito, o interesse, o estímulo e a boa acolhida por parte do clínico são comuns a todas as formas de psicoterapia e favorecem a mudança e a autoestima dos pacientes.

Vivenciar situações penosas ou difíceis – como na artrite reumatoide com incapacidade e deformidades – torna possíveis o desenvolvimento do discernimento crítico, a manifestação da inteligência e da criatividade humana e, mais importante ainda, o entendimento de que a dor somática ou emocional pode ajudar no desenvolvimento da afetividade e da atitude de ajuda e compreensão.

## APLICAÇÃO PRÁTICA: CONHECIMENTO E IDEIAS

### UM CASO REUMATOIDE

Suponha uma paciente com artrite reumatoide em atividade. A severidade de suas poliartralgias deve estar relacionada ao grau das sinovites observadas pelo reumatologista. É isso que faz,

por exemplo, com que determinemos se uma articulação possui muito maior efusão que as outras, sendo indicado infiltrá-la com corticoide de ação prolongada (geralmente um sal acetato). Se, no entanto, a paciente apresentar uma desproporção entre as queixas e os sinais objetivos, devemos procurar outra causa dolorosa.

Se a dor for difusa, acompanhada de “pontos de sensibilidade” (*tender points*), infere-se a concomitância de fibromialgia, o que é por demais importante. Evita que se aumente a dose de medicação anti-inflamatória e permite esclarecer o doente quanto à existência de dois problemas. Assim, pode-se tratá-lo de maneira diferenciada, acrescentando um antidepressivo tricíclico – como amitriptilina, imipramina ou nortriptilina, em dose baixa (10 mg a 50 mg à noite) e, eventualmente, mudando meios fisioterápicos e incluindo intervenções comportamentais.

Se há dor difusa, sem pontos sensíveis, infere-se a possibilidade de uma síndrome dolorosa relacionada à depressão, e é aqui que começam os problemas. Se verdadeira a associação com a artrite reumatoide do caso, a paciente deveria receber dose maior de medicação antidepressiva (75 mg ou mais, no caso de tricíclicos) e ter tempo um pouco maior para falar de suas preocupações. Mas esse diagnóstico nem sempre é fácil.

Os questionários padronizados para depressão dão porcentuais elevados em doenças crônicas, sem que necessariamente os pacientes as tenham. Por outro lado, a depressão frequentemente se “mascara” na forma de dor crônica, gerando pontuação menor nesses questionários. Aqui deve começar a arte do médico.

A experiência prática e intuitiva, a sensibilidade, o tempo – às vezes são necessárias novas visitas – e as flutuações espontâneas dos sintomas, ou sua associação com fatores ambientais, podem ajudar no diagnóstico. Poder-se-ia lembrar, nesse momento, de aplicar um pouco mais de rigor científico, verificando se a paciente possui anedonia, impossibilidade para o prazer, principal marcador clínico da depressão. Mas, mesmo a anedonia não pode, *per se*, cancelar tal diagnóstico, pois é comum no sofrimento crônico.

Esse território ambíguo não deve exasperar o médico, a quem cabe tomar medidas objetivas: receitar antidepressivo na dose que lhe pareça adequada e fazer o seguimento criterioso, sempre separando os dados objetivos dos subjetivos.

É comum examinarem-se pacientes fibromiálgicos que estavam sendo tratados como reumatoides, sem nunca terem apresentado sinal fidedigno de sinovite ou exames que denunciassem atividade inflamatória.

Por outro lado, veem-se muitos reumatoides com medicação anti-inflamatória em doses desnecessárias, por não ocorrer ao médico assistente a associação de possível fibromialgia.

É vital entender a depressão em reumatologia, por estar frequentemente associada às doenças reumáticas crônicas e poder reduzir o limiar de sensibilidade dolorosa dos pacientes, tornando-os menos aderentes às propostas de tratamento e acompanhamento.

O médico que atende um reumatoide deve saber que sua principal preocupação é com a possível incapacidade física, pois mais de 50% dos pacientes reumatoides tornam-se incapacitados para o trabalho, num prazo de 10 anos.



Criar condições, quando o paciente começa a ficar limitado, para que mantenha autonomia no trabalho e continue inserido nas suas atividades do dia a dia é fundamental. Note-se que o fator mais importante a determinar a incapacidade laborativa é a característica do trabalho, portanto sempre é possível a reabilitação, baseada na autonomia do ritmo e horário laborativo, bem como na sua natureza física. A avaliação do médico quanto à sensibilidade da doença é sempre menos importante do que fatores sociais, do próprio trabalho ou domésticos.

O paciente que, apesar da doença, mantém grandes responsabilidades familiares e/ou laborativas, conserva sua autoestima e tem maior controle pessoal da doença. Por isso, não se deve afastá-lo de sua trincheira, mas sim adequar as atividades às suas possibilidades, o que lhe dá um norte vivencial.

Outro ponto a ser notado é que, além das flutuações inerentes à doença básica, intercorrências como infecções virais ou situações estressantes também envolvem flutuações na intensidade da dor, tornando os pacientes menos tolerantes aos sintomas, com a mesma atividade biológica da doença.

Há ainda um aspecto importante a ser avaliado quando se globaliza o atendimento psicossocial de um reumatoide: sua sexualidade. São frequentes os desajustes, mas, surpreendentemente, preexistentes à doença. Quando há harmonia entre o casal, é surpreendente constatar como os pacientes com doença ativa – algícos e limitados – conseguem encontrar meios de evitar a insatisfação e os desacertos sexuais. Por isso a personalidade pré-mórbida dos cônjuges e sua vida sexual antes do aparecimento da artrite são determinantes no impacto que a doença vai provocar.

Finalmente, deve ficar claro que a psicoterapia pode ajudar o paciente a lidar com a doença, mas jamais reduz os parâmetros biológicos de inflamação.

## UM CASO LÚPICO

Uma lúpica, 32 anos, tem síndrome cutaneoarticular e laboratorial bem estabelecida, controlada com dose fisiológica de prednisona, 5 mg ao dia, e antimalárico. Apresenta-se ao reumatologista por cansaço intenso, que dificulta suas atividades laborativas e de lazer, atingindo portanto sua qualidade de vida.

Como a fadiga é sintoma e não doença em si, a primeira atitude é estabelecer seu contexto, verificando se não está relacionada à atividade do lúpus. Todos os parâmetros clínicos e laboratoriais são negativos: não há atividade.

O segundo propósito é verificar se não há coincidência com drogas que induzam miastenia ou miopatia. Como ela não está usando anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, beta-bloqueadores, diuréticos que causem hipocalcemia, álcool, cimetidina, propiltiouracil e certos antibióticos, tal origem é improvável, e a baixa dose de prednisona não costuma se associar a essa manifestação.

Ainda no diagnóstico diferencial, é importante verificar se o cansaço não está associado a distúrbio do sono, pois a sustentação de um sono não reparador se associa à lassidão e cansaço. Seu espectro pode incluir ambiente barulhento, dor, noctúria, tosse noturna, xerostomia, diaforese, apneia do sono ou dispneia paroxística noturna. Mas a pista para esclarecer o cansaço pode estar em depressão, álcool, fibromialgia ou síndrome de

fadiga crônica. Na paciente mencionada, após meticulosa análise, não se pode fazer nenhuma correlação com as causas citadas, mas foi notado – durante uma entrevista – que tinha grande medo de morrer da doença. Uma amiga morrerá da mesma doença com apenas dois anos de evolução. E ela estava se aproximando desse marco.

Sabe-se que as manifestações psiquiátricas no LES podem ser primárias, pela atividade cerebral da doença, ou secundárias, por uremia, hipertensão, distúrbios de coagulação, infecção ou corticoides. Quando a causa é a “cerebrite lúpica”, o mais comum é ocorrerem estados confusionais agudos, delirantes, não raro associados a convulsões. Essas manifestações quase sempre são acompanhadas de doença ativa em outros sítios.

É importante destacar que a personalidade pré-mórbida de pacientes lúpicos, ou os fatores estressantes prévios à doença, não parecem desempenhar papel patogênico. Eles apenas determinam um modo peculiar de expressão da doença, o modo com que os pacientes verbalizam ou sentem suas queixas e emoções. Isso não quer dizer patogenia, mas sim patoplastia. Patogenia é aquilo que provoca diretamente a doença, enquanto patoplastia é o “colorido” com que a doença aparece. É o modo de expressar a doença.

Entre as principais preocupações verbalizadas pelos lúpicos aos seus médicos estão o cansaço, o fato de não poder se expor ao sol e a morte. Vê-se que essa paciente, embora bem controlada biologicamente, possui duas das principais preocupações.

O cansaço, na ausência de fator patogênico explícito, deve ser tratado com condicionamento muscular aeróbico, que melhora a fadiga desses pacientes.

O medo da morte, “traço aflitivo da personalidade”, deve ser tratado explicando-se que o seu lúpus não é igual ao da amiga falecida, pois a doença é diferente em cada pessoa; nela está bem controlada e não parece ter perspectiva real de óbito, havendo, ao contrário, esperança real de bom controle e bom prognóstico. A atitude otimista, convicta e segura do médico é essencial para a manutenção da esperança do paciente. E, sem esperança, não ocorre o inesperado. No caso, a boa evolução.

É interessante saber que, embora seja questionável que o estresse agrave o lúpus, certamente ele causa menor tolerância às suas manifestações. Além disso, é importante lembrar que há vários fatores que melhoram o convívio com a doença: boa atitude, repouso programado, manter-se ocupado, medicação, confiança e segurança no médico.

De qualquer modo, a relação médico-paciente é que fornece a bússola do entendimento, que é assegurar ao paciente uma vida mais produtiva. Afinal, as principais mudanças na vida de um lúpico estão condicionadas à retração social, quase sempre causada pela depressão, que é tratável pelo médico, e à retração financeira, que o médico pode minimizar, com bom controle clínico da doença e aconselhamento social.

## UM CASO DE OSTEOARTRITE

Uma mulher de 60 anos, obesa, com artrose de coxofemoral à direita, faz a consulta devido à dor persistente que impede suas atividades e dificulta o sono. A radiografia convencional confirma e mostra a gravidade da alteração estrutural. É indicada prótese. A paciente reluta, tem receio da operação; nunca foi



operada. Discutem-se as vantagens: ausência de dor, recuperação de seu ir e vir, deixar de depender da família, abandono da muleta, melhora na vida sexual. O último aspecto foi abordado com certo temor, por se tratar de uma sexagenária, mas foi o que despertou nela um interesse diferente: era grande a dificuldade na vida sexual, que sempre fora boa antes da dor. Esse foi, portanto, o motivo que determinou sua pronta adesão ao procedimento.

É importante enfatizar, entretanto, que a reabilitação cirúrgica traz de volta, no máximo, o comportamento sexual anterior, agora renovado, mas nunca mudança no mesmo. Se o comportamento sexual prévio era desajustado ou insatisfatório, não há recuperação estrutural que o modifique. Uma observação que vale para todos os casos de colocação de prótese é saber aquilo que o paciente espera disso. Se houver alto grau de exigência e desejo, na realidade haverá frustração, que será direcionada ao médico.

Como exemplo, cita-se o caso de uma lúpica apresentado numa jornada (JM). Durante 12 anos, ela tivera vários problemas críticos, três potencialmente mortais e sempre adequadamente tratados pelo seu médico assistente, com atitudes de salvar a vida. Ao cabo desse tempo, tendo como única seqüela uma artrodese coxofemoral direita e já em remissão da doença, sentia-se ótima, mas acusava seu reumatologista por sua limitação. Resumo da ópera: falta de discernimento por parte da paciente e falta de clareza na comunicação por parte do médico.

## UM CASO DE FEBRE REUMÁTICA

Uma mãe traz a filha de 18 anos à consulta para pedir uma segunda opinião a respeito do tratamento. A jovem é tratada desde os 8 anos como tendo febre reumática. A análise do quadro clínico porém não confirma o diagnóstico. Seu dossiê laboratorial também não.

A mãe se mostra apreensiva quanto à possibilidade de a filha ter algo no coração, embora dois ecocardiogramas nada revelem. Evidentemente sofreram iatrogenia, mais a mãe do que a filha, que tudo observa, mas sem aparentar nenhuma aflição. A filha é assintomática, e seu exame físico, inocente.

A vontade do médico é dizer que foi tudo um mal-entendido, que a menina nunca teve febre reumática, que o outro profissional estava equivocado, que não há necessidade de prevenção secundária. Deverá fazê-lo? Não é prudente. Primeiro, iatrogenia é comunhão a dois, situação sindiadogênica: há um acumplicamento entre quem executa e quem recebe a orientação iatrogênica. Em quem a mãe vai acreditar: no médico que consulta a filha pela primeira vez, mesmo sendo uma autoridade, ou naquele com o qual mantém bom relacionamento e que “cuida” da filha há 10 anos? Como suportar a afronta a tanto desvelo e cuidado mantido durante 10 anos? Ingenuidade do profissional que assim age. A melhor atitude, a mais prudente, se realmente estiver convicto de que não houve febre reumática, é dizer à mãe que sua filha foi muito bem cuidada, está ótima. Tão bem tratada que não precisa mais da prevenção secundária. É uma atitude inteligente e que talvez dê certo. E salvam-se todos! Note-se, nesse caso, que a aflita era a mãe e não a jovem, que tem vida escolar e social normal e é, no dizer da mãe, “a filha que não traz problemas”. O fato mais relevante é que

depende da personalidade de cada um a maneira como vê os seus problemas e os dos outros. A parte estrutural da personalidade é genética, como a estrutura de um edifício; e a parte sociofamiliar, o meio, dá o recheio facilitador da vida: são os tijolos, os vidros etc.

O médico que não possuir sensibilidade para perceber isso pode ser muito eficiente, mas certamente será pouco eficaz.

## UM CASO DE LOMBALGIA CRÔNICA

Mulher de 47 anos chega ao consultório médico claudicando, apoiada de um lado pelo filho de 16 anos e do outro por uma bengala. Queixa-se há mais de cinco anos de lombalgia sem características inflamatórias; ou seja, sem dor noturna, sem rigidez matinal, sem piora com repouso e melhora com atividade física. Dor de forte intensidade, sem irradiação, incapacitante (aposentadoria por invalidez), ausência de dor difusa e pontos de sensibilidade. Traz consigo uma pasta de exames laboratoriais e de imagens (radiografias, ressonância magnética nuclear), todos normais, e uma enorme lista de medicamentos utilizados (analgésicos, miorrelaxantes, anti-inflamatórios, antidepressivos, ansiolíticos), todos sem resposta.

Está depressiva. Devido às dores persistentes, reclama que perdeu tudo: emprego, marido, estabilidade financeira.

O último dos muitos médicos consultados disse-lhe que não tinha nada e que “um bom tanque cheio de roupas sujas poderia resolver seu problema”. Saiu da consulta arrasada.

Pacientes funcionais, ou seja, sem alterações estruturais, com sintomas crônicos, geralmente ferem a onipotência do médico. São pacientes que geram frustração, consomem muito tempo e tendem a ser manipuladores.

A origem dos sintomas pode estar em transtornos somatoformes, ganho secundário ou mesmo depressão refratária.

Esses pacientes, chamados frequentemente de pacientes difíceis, em 10% a 20% dos casos provocam um nível de estresse no médico que pode transcender seu nível de tolerância. São pacientes “problema”, e mais da metade de seus médicos assistentes admite o desejo secreto de que não retornem.

Cabe ao médico moderno saber lidar com essas situações, educando, esclarecendo e tranquilizando. Entender que seu papel, importantíssimo, às vezes resume-se em administrar, com muito respeito, situações refratárias.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Cabral MAA et al. A relação trabalho-lazer em pacientes acometidos de artrite reumatoide. *J Bras Psiquiatr*. 1988; 37:3038.
- Cabral MAA et al. Alguns aspectos da sexualidade de pacientes acometidos de artrite reumatoide e suas relações com a doença. *J Bras Psiquiatr*. 1989; 38(3):109-12.
- Hahn SR. Physical symptoms and physician-experienced difficulty in the physician-patient relationship. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (9 Pt2):897-904.
- Haully JG et al. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994; 21(10):1825-31.
- Hawley DJ, Wolf F. Depression is not more common in rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study of 6,153 patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol*. 1993; 20(12):2025-31.



- Liang MH et al. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:13-9.
- Manne SL, Zautra AJ. Spouse criticism and support: their association with coping and psychological adjustment among women with rheumatoid arthritis. *J Personality Social Psychology.* 1989; 56:608-17.
- Martins JMC, Zorzetto D et al. A psicoterapia do clínico. *Contato.* 1994; 2(6).
- Martins JMC. Dor e depressão. *Rev Bras Reumatol.* 1988; 28:28-32.
- Pincus T et al. Elevated MMPI scores for hypochondriasis, depression, and hysteria in patients with rheumatoid arthritis reflect disease rather than psychological status. *Arthritis Rheum.* 1986; 1456-66.
- Pincus T et al. Severe functional declines, work disability, and increase mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:864-72.
- Sharpe M, Carson A. "Unexplained" somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? *Ann Intern Med.* 2001; 134(9 Pt2):926-30.
- Wolfe F et al. Clinical and health status measures over time: prognosis and outcome assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991; 18(9):1290-7.







# Avaliação do paciente reumático

CAPÍTULO 4	Anamnese e exame físico	41
CAPÍTULO 5	O laboratório nas doenças reumáticas	65
CAPÍTULO 6	Imaginologia	82







## Anamnese e exame físico

Eduardo de Paiva Magalhães  
Adil Muhib Samara

### INTRODUÇÃO

A Reumatologia é uma especialidade clínica que apresenta interface de manifestações musculoesqueléticas com manifestações de doenças sistêmicas. A anamnese, seguida de exame físico bem conduzido, permite o desenho adequado das possíveis hipóteses diagnósticas e auxiliam no direcionamento de exames complementares, quando necessários. Tradicionalmente, a avaliação do paciente inclui os seguintes passos: identificação, avaliação da queixa principal e da duração dos sintomas, história clínica da moléstia atual, interrogatório complementar, avaliação de antecedentes pessoais e familiares e, por fim, exame físico.

### IDENTIFICAÇÃO

A identificação do paciente é feita através dos seguintes dados: sexo, idade, raça, profissão, procedência e classe social.

Quanto ao sexo, sabe-se da preferência de determinadas patologias pelo sexo feminino – como a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a osteoporose (OP) – e outras pelo sexo masculino – a gota e a espondilite anquilosante (EA).

Quanto à idade, pode-se dizer que o jovem distingue-se do adulto no que diz respeito à frequência e às manifestações de certas enfermidades. Quanto à frequência, por exemplo, sabe-se que a febre reumática é característica da infância, a osteoartrite, dos idosos, a EA, do adulto jovem, enquanto a gota, particularmente observada em homens jovens, pode apresentar-se também em mulheres após a menopausa. Quanto às manifestações, observa-se que a dermatopolimiosite (DMP) é frequentemente associada à neoplasia em adultos, mas nem tanto em crianças, e que a esclerodermia (ES) na adolescência é mais focal, e no adulto é difusa.

Quanto à raça, também existe diferença de incidência de patologias, como a OP, mais frequente em brancos, o LES em geral, com maior incidência e gravidade em negros, a síndrome de Behçet, em turcos, e a doença de Kawasaki, na raça amarela.

A *profissão* é importante, principalmente quando se está diante de uma doença ocupacional. Cita-se o exemplo de um intelectual com distúrbio postural relacionado ao sedentarismo, um digitador com dores em membros superiores, um pedreiro com lombalgia mecânica, o motorista com coccidiodinia, os mineiros com comprometimento pulmonar. Cabe lembrar os esportes e *hobbies* que podem provocar lesões, como as epicondilites medial e lateral, de golfistas e tenistas, respectivamente, e a rizartrose e as tenossinovites em artesãos.

Quanto à procedência, existem doenças que são regionais, como Chagas, esquistossomose, malária e febre amarela. Para estrangeiros e seus descendentes, há patologias como a talassemia em italianos, a anemia falciforme em negros, a arterite de células gigantes em caucasianos e a condrocalcinose em galegos, todas passíveis de dores esqueléticas e musculares.

A classe social e a escolaridade também são itens de pesquisa, sabendo-se que, por si só, a baixa condição social constitui um fator de pior prognóstico das doenças reumáticas.

### QUEIXA PRINCIPAL E HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

Toda anamnese começa pela queixa principal, que levou o paciente à consulta. Em seguida, entra na história pregressa da moléstia. Deve-se estimular o paciente a ser objetivo e conciso. O paciente reumático é por vezes poliqueixoso e prolixo, sendo importante a perspicácia do médico na direção de uma boa anamnese. Ser paciente e objetivo nos questionamentos é fundamental. Abaixo estão algumas das queixas e principais manifestações referidas pelo paciente.

### QUEIXAS ARTICULARES

As principais queixas dos pacientes referem-se em geral ao aparelho musculoesquelético, em especial às articulações: dor, calor, rubor, edema e crepitação.



## Dor

A dor é na maioria das vezes a principal queixa dos pacientes. Deve-se questionar suas características: sede, intensidade, irradiação, ritmo, periodicidade, sinais que acompanham, fatores de piora, de melhora e ordem de acometimento articular.

A intensidade da dor pode ser caracterizada como de pequena, média e grande intensidade. Um método mais objetivo de graduação é a escala analógica visual, onde se solicita ao paciente que identifique em uma escala de 0 a 10 o número que melhor expressa sua dor, estando as definições “sem dor” e “a pior dor imaginável” em cada um dos extremos. Existem também questionários específicos para determinadas patologias e articulações que, embora de utilidade, são mais complexos e pouco utilizados na prática. Outro parâmetro para se inferir a intensidade da dor é interrogando sobre seu impacto nas atividades de vida diária e profissional (afazeres domésticos, esportes, ortostatismo etc.). Quase sempre existe uma correlação direta entre intensidade da dor e capacitação física.

É importante lembrar que a intensidade da dor varia de uma patologia a outra e também entre um e outro paciente. Existem doenças onde a dor é intensa, como acontece na gota, na lombalgia aguda e nas bursites, e outras ocasiões onde é leve ou moderada, como na osteoartrite. Existem ainda casos de AR com deformidades sequelares acentuadas, e poucas queixas álgicas, e pacientes com fibromialgia e síndromes dolorosas miofasciais, com poucos achados no exame físico e dores intensas. Fatores psicossociais, hormonais, idade, sexo, experiência anterior de dor, crenças e percepções individuais de cada paciente são igualmente importantes.

A dor pode ser referida de diversas maneiras, ou seja, do tipo pontada, fígada, peso, queimação, latejante etc. Pode ainda apresentar-se localizada ou irradiar-se. Uma boa caracterização anatomotopográfica de sua distribuição pode fazer suspeitar precocemente de um diagnóstico. Alguns exemplos são as neuropatias compressivas, como a síndrome do túnel do carpo e a do túnel do tarso, com dor na distribuição dos nervos mediano e fibular, respectivamente; as lombociatalgias e cervicobraquialgias com radiculopatia; as neuropatias sensitivo-motoras relacionadas à intoxicação por sais de metais pesados e algumas drogas; a mononeurite múltipla em pacientes diabéticos. Pacientes com doenças autoimunes, como LES e AR, também podem apresentar neuropatias periféricas secundárias à lesão do *vasa-nervorum*. Nas síndromes dolorosas miofasciais, observa-se distribuição dolorosa, característica conforme o músculo ou grupos musculares afetados. Pacientes com fibromialgia relatam distribuições anárquicas, não respeitando distribuições radiculoneurais. A monoartrite faz suspeitar de gota ou condrocalcinose, ou das infecciosas, como a tuberculosa e a bacteriana. A poliartrite simétrica constitui o sinal mais comum na AR com acometimento preferencial de mãos, em especial das metacarpofalangeanas e das interfalangeanas proximais, embora possa em menor porcentagem ter início oligoarticular. O acometimento de interfalangeanas distais e dedos em salsicha podem ser característicos da psoríase, mas também da doença mista do tecido conjuntivo; a dor em interfalangeanas distais com nódulos de Heberden, são compatíveis com artrose de mãos. Na febre reumática, o acometimento de grandes articulações de caráter itinerante é o mais característico, bem como as entesites

presentes nas espondiloartropatias, com dor em articulações costoverbrais, esterno, claviculares, fascite plantar e sinfise. Patologias acometendo partes moles, como as epicondilites e a tenossinovite de Quervein também apresentam distribuições características.

O ritmo da dor relaciona-se com o seu comportamento diário e tem aspectos diferentes quando observado num processo inflamatório, traumático, degenerativo ou neoplásico. Por isto, é habitual denominá-lo de *inflamatório* quando a dor piora com repouso ou imobilização prolongada, ao iniciar os movimentos, pela manhã ao acordar e melhora no decorrer do dia. Em geral ele é próprio das doenças inflamatórias autoimunes, como a AR, o LES e a EA. Já o ritmo *mecânico* refere-se à dor que piora com o movimento e melhora com repouso. É próprio das lesões miotendíneas, lombalgias e cervicalgias. Existem aquelas de ritmo *misto* (inflamatório e mecânico), que apresenta piora ao se iniciar o movimento, melhorando depois e, após determinado período em movimento, novamente piora. Isso ocorre frequentemente na osteoartrite de joelhos e quadris. Nas patologias neoplásicas e paraneoplásicas, pode-se observar um ritmo anárquico sem cronologia que se possa caracterizar. Deve-se atentar para a dor que aumenta de intensidade crescente e ininterruptamente, que pode significar tumor, principalmente se associada a sinais gerais de perda de peso, febre inexplicável e anemia.

Quanto à periodicidade da dor, pode-se diferenciá-la em “remitente”, “intermitente” ou “constante”. Nas doenças reumáticas predominantemente articulares, cujo maior exemplo é a AR, existem períodos de exacerbação e remissão da dor, configurando-se uma evolução remitente sem, contudo, desaparecer. O exemplo mais flagrante de uma evolução intermitente, isto é, crises dolorosas mediadas por períodos de acalmia completa, é a artrite gótica. A dor constante com curtos períodos de intensificação é um exemplo frequentemente observado na osteoartrite.

## Calor e rubor

O calor e o rubor local podem ser de pequena intensidade nas artropatias degenerativas, de média intensidade nas artropatias inflamatórias das doenças difusas do tecido conjuntivo e de grande intensidade nas artropatias metabólicas, infecciosas e traumáticas. Dentre as doenças infecciosas, algumas existem, como a tuberculosa, a brucelótica e a leprótica, que perseguem um curso clínico arrastado com calor de pequena intensidade e rubor praticamente ausentes.

## Edema articular

Em relação ao edema ou tumefação articular, é geralmente proporcional ao que se passa na pele, com rubor e/ou calor. Assim, espera-se que uma tumefação pequena ocorra na osteoartrite com calor de pequena intensidade, enquanto que grandes derrames conferem com as artropatias metabólicas (gota, condrocalcinose) e bacterianas.

## Crepitação articular e tendinosa

A crepitação é um ruído seco ou úmido de origem articular ou tendinosa, por vezes audível e referida pelo enfermo. A



crepitação articular é frequentemente observada na osteoartrite e a tendínea pode ser observada com relativa frequência nos tendões extensores de pacientes com ES, na calcinose intersticial difusa e em pacientes com AR de longa duração sem anquilose.

### SINAIS E SINTOMAS GERAIS E DOS DIVERSOS APARELHOS – INTERROGATÓRIO COMPLEMENTAR

O interrogatório sobre os diversos aparelhos e sistemas completa a observação clínica, dando-lhe a dimensão de doença interna multissistêmica e não essencialmente articular. Por meio de uma boa investigação, pode o reumatologista postular o diagnóstico, seja de uma doença reumática, seja de outras patologias internas que têm manifestações no aparelho locomotor. Não há exagero em afirmar que, em seu conjunto, as doenças reumáticas não poupam um só órgão ou sistema.

### SINTOMAS GERAIS

A presença de febre, emagrecimento e inapetência acompanhando a enfermidade certificam-lhe o diagnóstico de doença sistêmica e não apenas articular. A febre é sinal de grande importância propedêutica, pois distingue dois grandes grupos: o das doenças francamente inflamatórias, geralmente febris, e o das não inflamatórias, via de regra não febris. No primeiro grupo, situam-se as doenças reumáticas autoimunes (como LES, doença de Still, artropatias reativas como a febre reumática), as doenças infecciosas (por vezes repletas de sintomas reumáticos, como a endocardite bacteriana, a síndrome da imunodeficiência adquirida, viroses), e, por fim, as doenças mielo e linfoproliferativas, os tumores primários e metastáticos. O outro grupo, afebril, constitui cerca de dois terços dos doentes atendidos em serviços de reumatologia e é composto pelas doenças degenerativas, como a osteoartrite, as síndromes metabólicas (gota, condrocalcinose), as síndromes miofasciais, fibromialgia etc. Apesar de poderem apresentar sinais inflamatórios em discretos locais, não se observa expressão clínica geral.

A inapetência acompanhada por emagrecimento é um alerta quanto à possibilidade de comprometimento sistêmico mais grave, como as doenças autoimunes, infecciosas ou neoplasias.

### ALTERAÇÕES MUCOCUTÂNEAS

Depois da articulação, pode-se dizer que as alterações mucocutâneas são algumas das queixas reumáticas mais frequentes, sendo a chave de vários diagnósticos. Muitas alterações são típicas de determinadas doenças.

Na ES, tem-se a fácies esclerodérmica com afilamento dos lábios, nariz e microstomia, podendo a pele apresentar-se tensa, com elasticidade diminuída, especialmente nas extremidades, com calcinose e telangiectasia. No LES, verifica-se a típica lesão em asa de borboleta com rubor ou eritema nas bochechas e base do nariz, fotossensibilidade exacerbada, com eritema e rubor em áreas expostas ao sol, alopecia, a lesão discoide com atrofia central e alteração da pigmentação, a paniculite lúpica e as vasculites cutâneas. Na AR, ocorrem os nódulos reumatoides

especialmente em estruturas periarticulares e em áreas sujeitas a maior pressão, como cotovelos, tendões extensores e flexores das mãos e dos pés, tendão de aquiles. A vasculite reumatoide pode ocorrer na forma de pequenos infartos acastanhados nas pregas ungueais, ou com vasculite necrosante grave com formação de úlceras. Na artropatia psoriásica, a presença de lesões descamativas difusas ou localizadas na região de cotovelos e dobras cutâneas, ou lesões do leito ungueal, sugerem esse diagnóstico em um paciente com artrite periférica ou dor de esqueleto axial. As lesões cutâneas também dominam o quadro clínico das vasculites por hipersensibilidade com lesões purpúricas, resultado do extravasamento de sangue para os tecidos que circundam as vênulas afetadas. Na Púrpura de Henoch-Shönlein, as lesões ocorrem predominantemente nas nádegas e raízes dos membros inferiores. Na poliarterite nodosa (PAN), a pele pode ser acometida com exantemas polimórficos de natureza purpúrica, urticariforme ou multiforme, livedo reticular, nódulos subcutâneos e até mesmo ulcerações. Na DMP, é clássica a referência de edema periorbitário típico ou heliotropo, de lesões eritematosas em face, pescoço, tórax e superfícies extensoras das extremidades e de lesões avermelhadas ou violetas, distribuídas sobre as pregas interfalangeanas das mãos, denominadas sinais de Gottron. Na gota, verificam-se depósitos subcutâneos branco-amarelados com formação de tofos em várias regiões, como pontas dos dedos, palmas das mãos, plantas dos pés e cotovelos.

O fenômeno de Raynaud com crises de palidez e cianose em extremidade dos membros, principalmente em resposta ao frio, pode ser a queixa principal do paciente (como na Doença de Raynaud, na crioglobulinemia, na doença arterial oclusiva, nos microtraumatismos arteriais ocupacionais) ou parte de sua sintomatologia (como na ES, LES e na AR).

O eritema nodoso consiste em nódulos de pequeno tamanho, profundos, eritematosos, dolorosos, bem localizados e múltiplos, que em geral se desenvolvem na região da pele pré-tibial, podendo envolver deixando equimoses amarelo-violáceas, que podem estar presentes na hanseníase, na infecção gonocócica disseminada, na sarcoidose, na tuberculose e em reação a certos medicamentos e doenças difusas do tecido conjuntivo.

O livedo reticular é uma descoloração azulada, reticular da pele e dos membros, com aspecto quadricular delineando áreas centrais de pele com aspecto normal; pode ser manifestação da PAN, do LES, da crioglobulinemia, da síndrome do anticorpo anti-fosfolípide e da rara Síndrome de Sneddon.

As úlceras cutâneas podem ser resultado de isquemia de pequenos e médios vasos acometidos por vasculites e são parte das manifestações de quase todas as doenças reumáticas autoimunes, como o LES, a AR e a PAN.

As mucosas podem também apresentar úlceras, como na doença de Behçet – com lesões dolorosas, arredondadas ou ovais, em geral múltiplas na região oral e genital; ou no LES – com aftas orais, em geral indolores, localizadas nos palatos mole e duro, septo nasal e algumas partes do trato respiratório superior.

### LINFONODOPATIA E HEPATOESPLENOMEGALIA

Nas doenças autoimunes, é descrito o aumento de linfonodos, devendo-se, na sua presença, também considerar o diagnóstico



diferencial com outras patologias, como as infecções virais (herpes, citomegalovírus, rubéola, HIV etc.), bacterianas, fúngicas, micobacterianas (tuberculose, hanseníase), parasitária (toxoplasmose), neoplásicas (doenças mielo e linfoproliferativa, metastáticas) e por infiltração (amiloidose). O mesmo ocorre com a esplenomegalia que pode estar presente no LES, na AR (em especial na síndrome de Felty, associada à neutropenia), na PAN etc. Com relação à hepatomegalia, além das causas comuns aos sinais anteriores (infecciosa, neoplásica e por infiltração), cabe lembrar a hepatite medicamentosa, visto que, não raro, o paciente reumático encontra-se em uso de medicações potencialmente tóxicas ao fígado.

## SISTEMA CARDIOVASCULAR

O coração pode estar comprometido em decorrência de algumas patologias reumáticas, como pericardite e miocardite do LES, doença de Still, acometimento valvar da febre reumática, hipertensão secundária à PAN, arterite coronariana do LES, granulomatose de Wegener e PAN etc. Os pulsos também devem ser cuidadosamente avaliados, podendo estar ausentes ou diminuídos na arterite de Takayasu. O aneurisma de aorta pode ser manifestação da arterite de células gigantes, da doença de Takayasu, da síndrome de Ehlers-Danlos etc. Os pacientes com doenças reumáticas apresentam ainda maior risco de doenças cardiovasculares isquêmicas, devido ao processo inflamatório crônico e pelo uso de medicações, como corticoides e anti-inflamatórios.

## SISTEMA RESPIRATÓRIO

Praticamente todas as colagenoses estão associadas à doença pulmonar intersticial, como a AR, o LES, a polimiosite, a síndrome de Sjögren, a doença mista do tecido conjuntivo, a EA etc. Na AR também podem ocorrer nódulos no parênquima pulmonar e fibrose apical. Na ES, a fibrose pulmonar é de incidência elevada, algumas vezes associada à hipertensão pulmonar. No LES, as manifestações mais comuns incluem a pleurite, com ou sem derrame, atelectasia e pneumonite aguda. As vasculites podem apresentar quadro respiratório grave, como hemoptise, tosse, dispneia, nariz em sela, presença de nódulos e infiltrado intersticial difuso na granulomatose de Wegener, asma e infiltrados granulomatosos na vasculite de Churg-Strauss. Deve-se lembrar ainda o comprometimento respiratório secundário ao enfraquecimento de músculos da caixa torácica, como nas miopatias inflamatórias, e a menor expansão pulmonar na EA.

## SISTEMA DIGESTIVO

Algumas patologias do aparelho digestivo estão associadas a manifestações reumáticas, como artrite e sacroileíte associadas à retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Em patologias como o LES e a PAN, a dor abdominal pode constituir uma manifestação de serosite ou arterite mesentérica. Dor abdominal acentuada também pode ser referida na púrpura de Henoch-Schönlein. Na ES pirose, azia e disfagia são consequências da hipomotilidade esofágica e a plenitude pós-prandial é secundária à lentidão do trânsito gastrointestinal. Na Síndrome de Sjögren, ocorre

acometimento das glândulas salivares, com produção insuficiente de saliva, prejuízo à lubrificação dos alimentos, disfagia, queilite angular e candidíase secundária. As parótidas podem estar palpáveis. O uso frequente e crônico de medicações nas doenças reumáticas, em especial de anti-inflamatórios, mas também todos os outros imunossupressores, são relacionados a sintomas digestivos de dor, mal-estar, náuseas e inapetência. É comum a constipação intestinal em decorrência do uso de analgésicos derivados de opioides.

## SISTEMA NERVOSO

Quanto ao sistema nervoso, é comum a presença de neuropatia periférica em doenças reumáticas, como na AR, no LES e nas vasculites. As manifestações podem ir, desde uma neurite isolada, até a mononeurite múltipla e polineuropatia periférica simétrica. O LES sistêmico acarreta ainda distúrbios de personalidade, crises convulsivas e enxaquecas. As dores de cabeça também são comuns na fibromialgia. Neuropatias compressivas, como a síndrome do túnel do carpo e a neuropatia cervical, podem resultar do comprometimento articular de patologias inflamatórias, como a AR.

## ALTERAÇÕES GENITURINÁRIAS

Apesar de menos frequentes, destacam-se a uretrite da síndrome de Reiter, as úlceras genitais de Behçet, a litíase renal da gota e as nefrites de origem autoimune, como no LES e nas vasculites. Mais comum é a alteração da função renal secundária ao uso de medicações, principalmente os anti-inflamatórios.

## ALTERAÇÕES VISUAIS

Em patologias como LES e AR, os olhos podem ser acometidos com episclerite, esclerite e conjuntivite. Na AR, a progressão da lesão ocular, com adelgaçamento da esclera com cor azulada, recebe definição de escleromalácia perforante. Faz parte da Síndrome de Sjögren a ceratoconjuntivite seca com queixa de desconforto, secura ou sensação de areia nos olhos. Mais graves são os sintomas visuais observados na arterite de células gigantes, indo desde borramento visual rápido, amaurose fugaz e diplopia até perda visual permanente em decorrência da oclusão das artérias oftálmicas ou ciliares posteriores. Alterações visuais também podem resultar de espasmos transitórios ou permanentes de vasos retinianos em decorrência de vasculites. A artrite idiopática juvenil, a EA e a doença de Behçet estão especialmente propensas a desenvolver uveíte. Mais raro, o acometimento de nervos cranianos e hemianopsias podem fazer parte de envolvimento do sistema nervoso central nessa última doença.

## ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

Nos antecedentes mórbidos pessoais e familiares, atribui-se o mesmo valor propedêutico do interrogatório complementar. Ao se perguntar sobre patologias prévias e em tratamento com outros profissionais, pode-se ter importantes informações para o diagnóstico. Cita-se a ocorrência de evento tromboembólico e abortamento de repetição, na síndrome do anticorpo antifosfolípide;



o antecedente de psoríase ou doença inflamatória intestinal, nas espondiloartropatias inflamatórias; a hipertensão de início recente, na PAN; os eventos vasculares (coronarite, trombose de mesentérica, hemiplegia), nas vasculites; a asma, na síndrome de Churg-Strauss; as infecções respiratórias recorrentes, na granulomatose de Wegener. Na gota, é frequente a litíase renal de repetição anterior ao ataque articular; na síndrome ombro-mão, o antecedente de infarto, bursite ou acidente vascular cerebral; na febre reumática, a faringite estreptocócica e a escarlatina; na artrite gonocócica, antecedentes de blenorragia etc.

Da mesma forma, os antecedentes mórbidos familiares contribuem com uma considerável parcela de suspeita diagnóstica. Isto porque algumas enfermidades reumáticas são herdadas, embora podendo saltar gerações e, em sua maioria, ser recessivas, tais como a gota na linhagem paterna, a EA é comumente encontrada no pai e no filho; a febre reumática, em irmãos de uma mesma família, os nódulos de Heberden e a osteoporose, em mãe e filha ou entre irmãs.

Não bastassem esses traços de influência hereditária, existem queixas reumáticas secundárias a outras enfermidades. Nelas é oportuno saber os antecedentes mórbidos familiares sobre a existência de diabetes, doenças ósseas e metabólicas (osteogênese imperfeita, hipofosfatase, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo), infecciosas (tuberculose, lepra etc.).

## EXAME FÍSICO

O exame físico do doente reumático encerra a investigação clínica. É importante ter-se em mente o que se procura e, antes de tudo, o desejo de querer encontrar o sinal ou fenomenologia clínica que possibilitará o diagnóstico, tanto quanto possível, próximo do verdadeiro. Em outras palavras, seria imaginar as polpas digitais com olhos e possuidoras de córtex cerebral. Nelas residem todas as nossas esperanças de propedeutas, toda nossa confiança na obtenção dos dados clínicos. Pode-se dizer que o exame físico de um doente reumático envolve um aspecto geral, a ectoscopia; um especial articular, um especial dos diversos aparelhos e sistemas.

## EXAME FÍSICO GERAL

O exame físico geral se assemelha muito ao de outras especialidades. Diz respeito ao estado de nutrição, cor da pele e das mucosas, à busca de anemia, estado de hidratação, ulcerações das extremidades, distúrbios de postura e da marcha, proporção pondero estatural, temperatura, exame das cadeias ganglionares palpáveis etc. Esses elementos fornecem subsídios tão importantes, que alguns deles são mais do que suficientes para fechar o diagnóstico. Assim, a atitude do esquiador é clássica da EA; o eritema heliotrópico caracteriza a DMP; dedos da mão em salsicha caracterizam síndrome de Reiter, psoríase; o eritema em vespertílio ou asa de borboleta equivale ao LES; a fácies mumificada, à esclerodermia; a tumefação das interfalangeanas proximais das mãos, à AR; a das distais com alterações tróficas da unha, à psoríase; a hipertrofia de consistência lenhosa, de localização nas distais, são equivalentes aos nódulos de Heberden; a garra cubital, à lepra ou à contratura de Dupuytren; o eritema circinado, à febre reumática e assim sucessivamente.

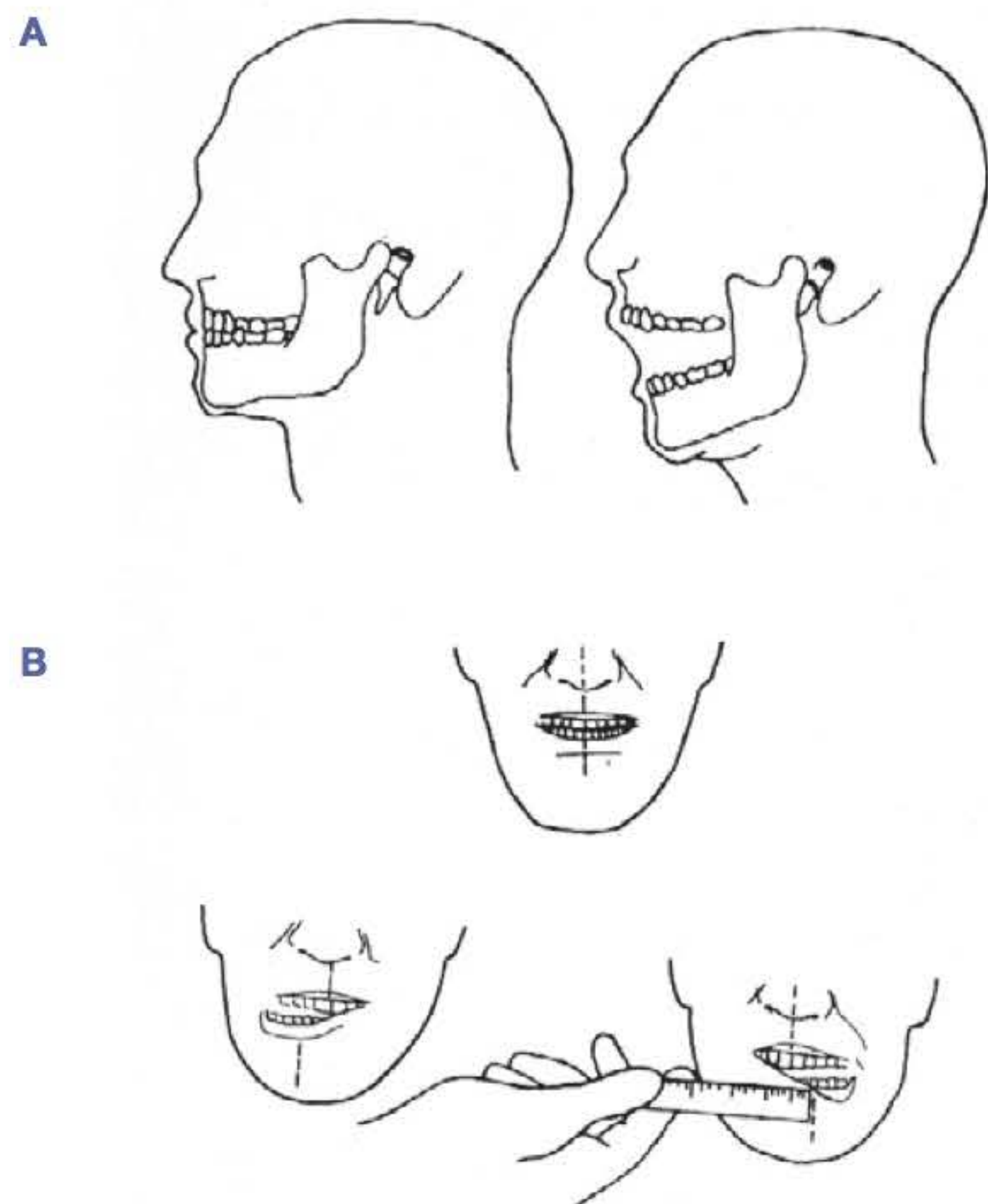
## EXAME ESPECIAL ARTICULAR

O reumatologista deve estar habituado a examinar os diversos aparelhos. Grande parte das alterações gerais e sistêmicas já foi exposta nos itens anteriores. Peculiar domínio, deve-se ter, no aparelho osteoarticular, sobre o que se dará uma visão geral a seguir. Detalhes de cada patologia serão abordados nos capítulos pertinentes.

### Articulação temporomandibular (ATM)

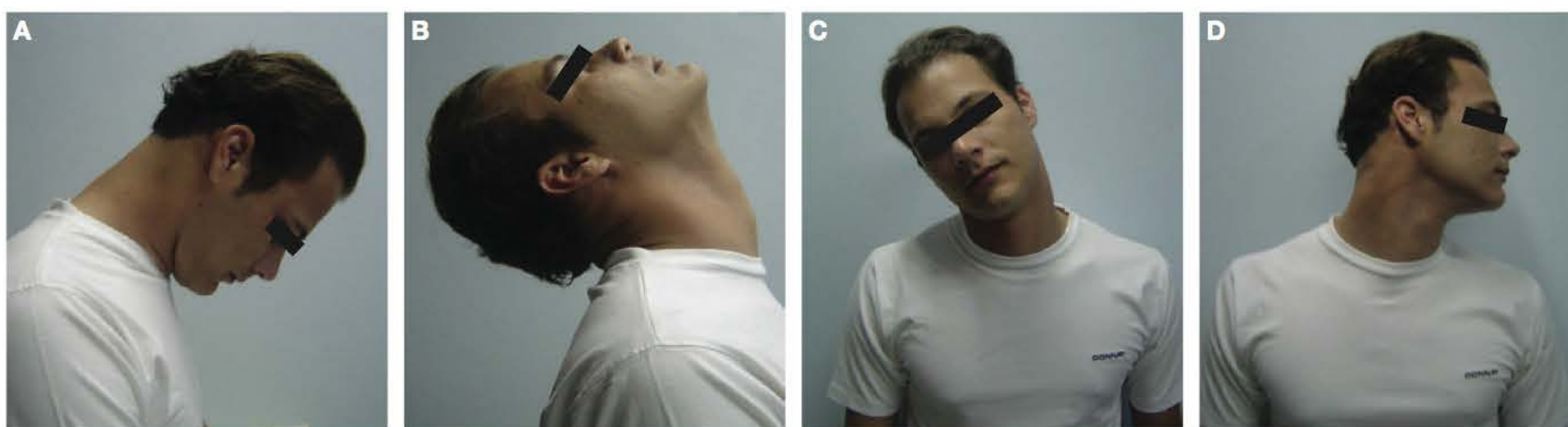
Na inspeção da ATM, observa-se a fase de oscilação, quando a articulação está em movimento, e a fase de acomodação, quando a boca está fechada. A oscilação apresenta um arco de movimento contínuo e sem interrupções, sem assimetria de movimentos e com ausência de lateralização da mandíbula. Em circunstâncias anormais, a boca se abrirá e se fechará desalinhadamente, quebrando a continuidade do arco de movimentação, ou com movimentos de lateralidade. Isso pode ser decorrente de patologias acometendo as ATMs ou de desarranjos de dentição. Na fase de acomodação, a mandíbula se acha centrada e os dentes se alinham simetricamente a partir da linha média. Quando o paciente apresenta falhas dentárias ou defeitos de oclusão, estas provocam um desequilíbrio da acomodação, com sobrecarga da ATM, o que pode resultar em dor e cefaleia, frequentemente parietotemporal.

Para palpar as ATMs, coloca-se o dedo indicador à frente do conduto auditivo externo, próximo ao trago, pressionando anteriormente. Pede-se ao paciente que abra e feche a boca lentamente, enquanto se palpa a ponta do côndilo mandibular. Ambos os lados devem ser palpados simultaneamente, sendo o movimento normal uniforme e simétrico. Pode-se observar, em casos de lesão articular, a presença de estalidos, crepitações, limitações dos movimentos e assincronismos na abertura (Figura 4.1). O ranger



**FIGURA 4.1** A. ATM fechada e aberta. B. Sincronismo e assincronismo da mandíbula.





**FIGURA 4.2** Movimentos da coluna cervical. **A.** Flexão. **B.** Extensão. **C.** Flexão lateral. **D.** Rotação.

e o cerrar constante dos dentes também podem sobrecarregar a articulação e eventualmente causar problemas clínicos. É comum que a presença de disfunção da ATM resulte em sintomas clínicos (Síndrome de Costen), com irritação do nervo auriculotemporal, faringoglosso e meninge, queixa de hemianopsia, dor de cabeça que se irradia para o ouvido e região parietal, além de zumbidos.

### Coluna cervical e torácica

Durante a inspeção da coluna cervical, observa-se a presença de postura antálgica, dificuldade de mobilização ao se despir e, em seguida, as alterações da lordose cervical, lesões cutâneas, sinais de traumatismo, assimetrias (em especial, de músculos paravertebrais cervicais e da escápula), cicatrizes cirúrgicas anteriores etc.

Na palpação, procuram-se pontos dolorosos nos processos espinhosos e região paravertebral e regiões com contratura muscular. As síndromes miofasciais são frequentes na região cervical e cinturão escapular, devendo-se pesquisar a presença de pontos gatilho ou dolorosos dos músculos, como trapézio, elevador da escápula e romboides.

Segue-se a avaliação do grau de mobilidade nos movimentos de flexão, extensão, rotação e inclinação lateral (Figura 4.2). A restrição de um movimento pode ser causada por comprometimento muscular, articular ou radicular. Deve-se ainda testar a força de flexão, extensão e rotação lateral.

A avaliação dos membros superiores também pode trazer informações quanto ao segmento cervical eventualmente afetado. Procura-se avaliar força, sensibilidade e reflexos. Em relação à sensibilidade, tem-se a possibilidade de irradiação característica para determinados segmentos, como mastoide e segmento cervical posterior (C2-C3); pescoço e ombro (C4-C5); face lateral

do braço (C5); face lateral do antebraço, primeiro e segundo dedos (C6); terceiro dedo (C7); dedo anular e superfície ulnar do antebraço (C8); face medial do braço (T1). Quanto à força, tem-se a abdução do ombro e flexão do cotovelo relacionado à C5, extensão do punho e flexão de cotovelo à C6, flexão do punho e extensão digital à C7, flexão e abdução dos dedos à C8, e abdução digital à T1. Deve-se também testar os reflexos dos membros superiores, sendo o bicipital relacionado à C5, o braquiorradial, à C6 e o tricipital, à C7 (Tabela 4.1).

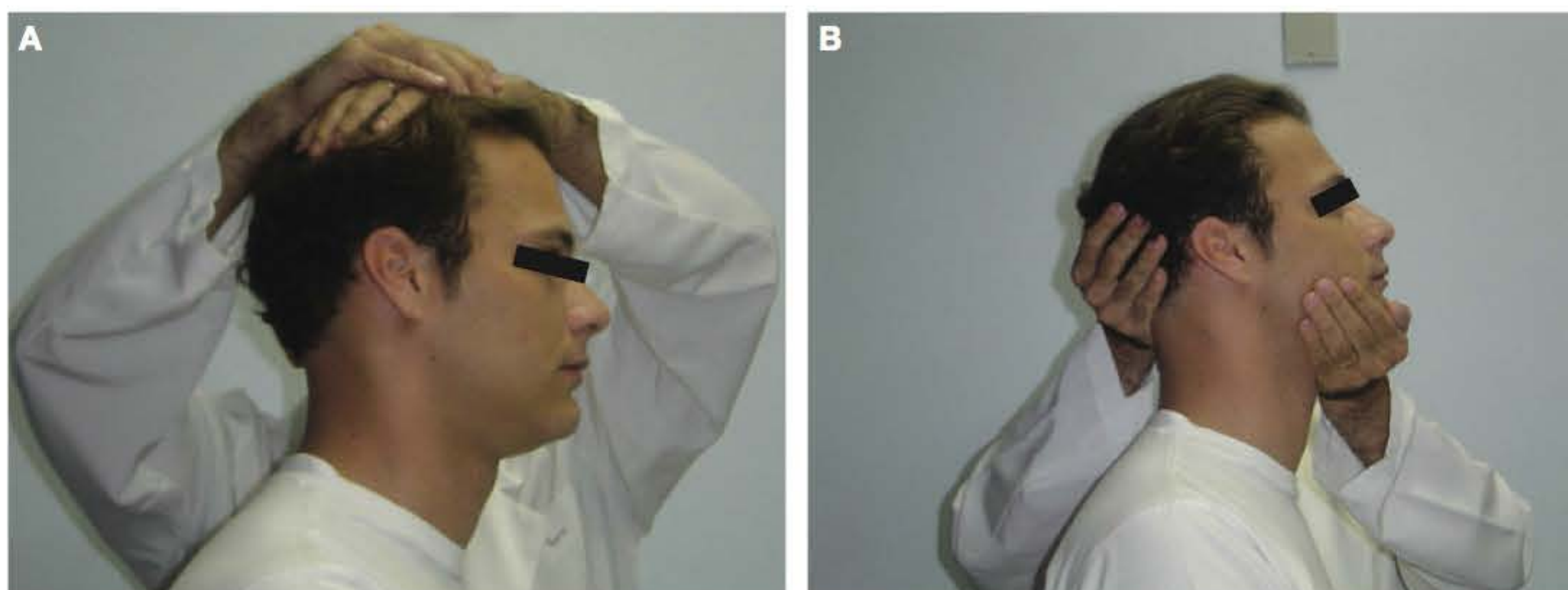
As manobras especiais, que podem despertar e atenuar a dor no segmento cervical, são as de compressão e descompressão. A primeira realiza-se com o paciente em posição sentada, com compressão progressiva da cabeça em posição vertical, ou em lateralidade, sendo que o aparecimento da dor ou sua piora pode estar relacionado a estreitamento foraminal, com sobrecarga de facetas articulares e aumento da pressão na raiz nervosa envolvida (Figura 4.3A). A descompressão ou tração, consegue-se tracionando a cabeça para o alto, presa entre as mãos do examinador, promovendo um alívio da sintomatologia dolorosa, provocado pelo aumento do diâmetro foraminal, diminuição da compressão radicular e da tensão das estruturas de sustentação (Figura 4.3B).

Em nosso serviço, a dor despertada pela pressão dos dedos na região limitada anteriormente pelo feixe clavicular do esternocleidomatóideo, e posteriormente pelo trapézio, ambos obliquamente descendentes, formando um triângulo com a primeira costela, como base na fossa supraclavicular (com a cabeça em posição lateral), é de valor inestimável nas artroses (Samara, 1985). O significado da sua relação com a clínica ainda não está suficientemente esclarecido. Sua assimetria, porém, está invariavelmente ligada a sofrimento radicular ou musculatura intrínseca do segmento cervical (Figura 4.4).

**TABELA 4.1** Níveis de compressão radicular cervical e correspondente distribuição de sensibilidade motora e reflexos

	Sensibilidade	Motor	Reflexo
C5	Face lateral do braço	Abdução do ombro e flexão do cotovelo	Bicipital
C6	Face lateral do antebraço, primeiro e segundo dedos	Extensão do punho e flexão do cotovelo	Braquiorradial e bicipital
C7	Dedo médio	Flexão do punho, extensão dos dedos	Tricipital
C8	Superfície ulnar do antebraço, quarto e quinto dedos	Abdução dos dedos	–
T1	Face medial do braço	Abdução dos dedos	–





**FIGURA 4.3** A. Teste de compressão. B. Teste de tração cervical.

O exame da coluna torácica é mais simples, com avaliação de deformidades, como cifose e escoliose, e palpação dos processos espinhosos e musculatura paravertebral. Na investigação das síndromes da saída do tórax ou desfiladeiro torácico, costela cervical, escaleno anterior e síndrome do pequeno peitoral é importante conhecer a manobra de Adson, onde se pede ao paciente que vire a cabeça para o lado da possível lesão, enquanto o examinador mantém o pulso sob palpação (Figura 4.5). O teste é positivo se o pulso radial desaparece enquanto o paciente mantém uma apneia em inspiração profunda. Na síndrome do pequeno peitoral, que tem inserção na terceira, quarta e quinta costelas (onde repousa o feixe vasculonervoso braquial) e na apófise coracoide, superiormente, a manobra consiste em elevação do braço e antebraço em ângulo reto, em hiperabdução forçada. O pulso deve diminuir ou desaparecer, se positiva a patologia.

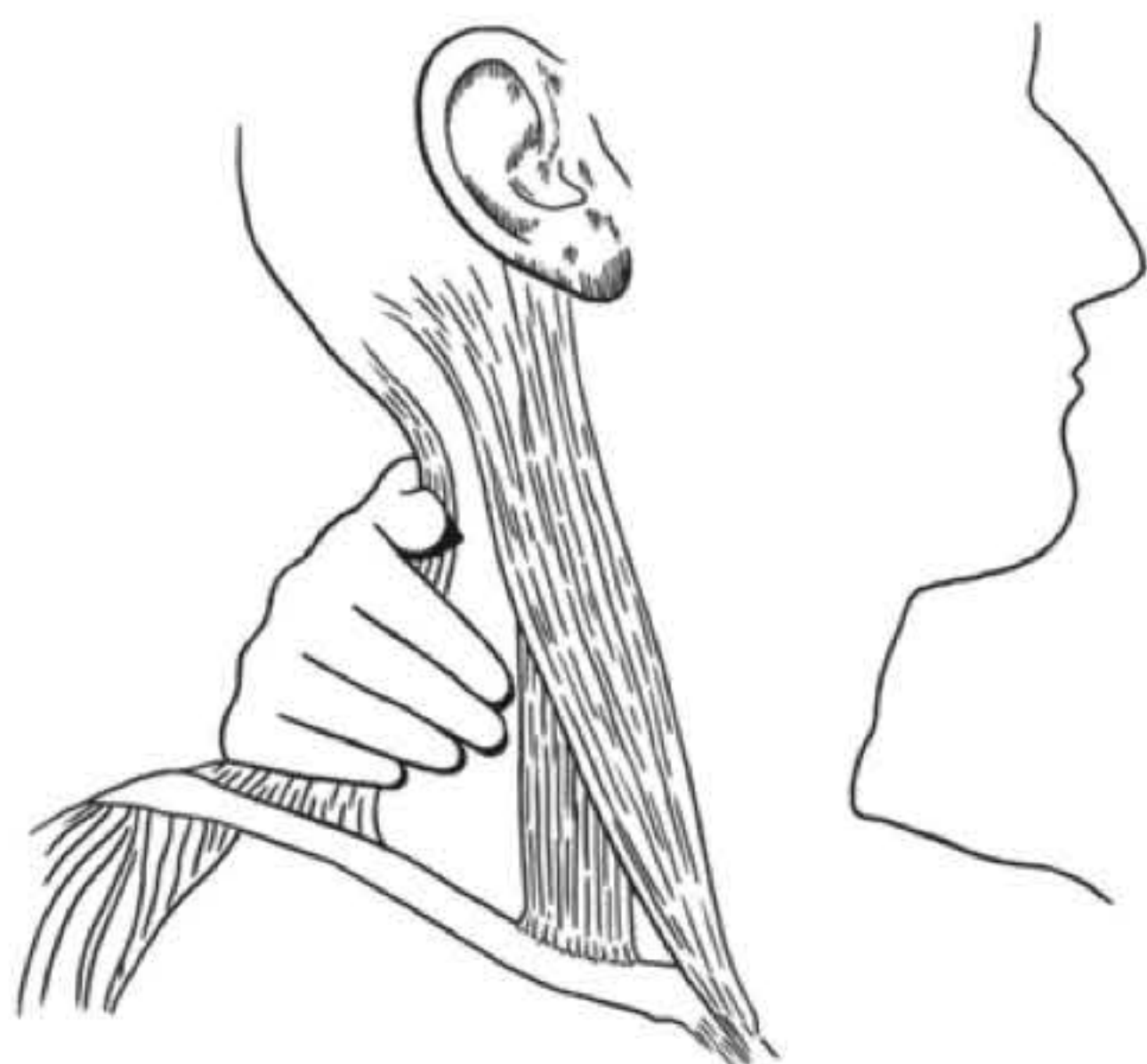
### Coluna lombar

Deve-se avaliar a marcha do paciente, presença de claudicação, posições antálgicas, a maneira como se senta e se levanta da

cadeira, os movimentos ao despir-se e ao responder aos diversos movimentos solicitados. Em geral, na presença de lombalgia, os pacientes evitam se curvar ou torcer a coluna, mantendo uma postura rígida.

À inspeção, observa-se se existem assimetrias com desnível dos ombros, das pregas subcostais, cristas ilíacas e pregas glúteas. Avaliam-se a presença de escoliose e a alteração da curvatura normal da coluna. A diminuição da lordose é em geral secundária a espasmo da musculatura vertebral; a hiperlordose, decorrente de enfraquecimento da musculatura abdominal (Figura 4.6). Desvios da coluna podem ser também resultado de deformidades em pés. Se planos, pernas com valgismo e varismo, bem como a báscula da bacia por diferenças de comprimento das extremidades inferiores, devendo-se examinar todo o membro inferior na busca dessas e outras alterações. Na inspeção, tem-se ainda a possibilidade de se observar lesões cutâneas locais ou cicatrizes cirúrgicas anteriores.

Segue-se a percussão punho-palmar da região lombar, à procura de regiões dolorosas, e então procede-se à palpação dos processos espinhosos, tendo como referência o processo L4-L5,

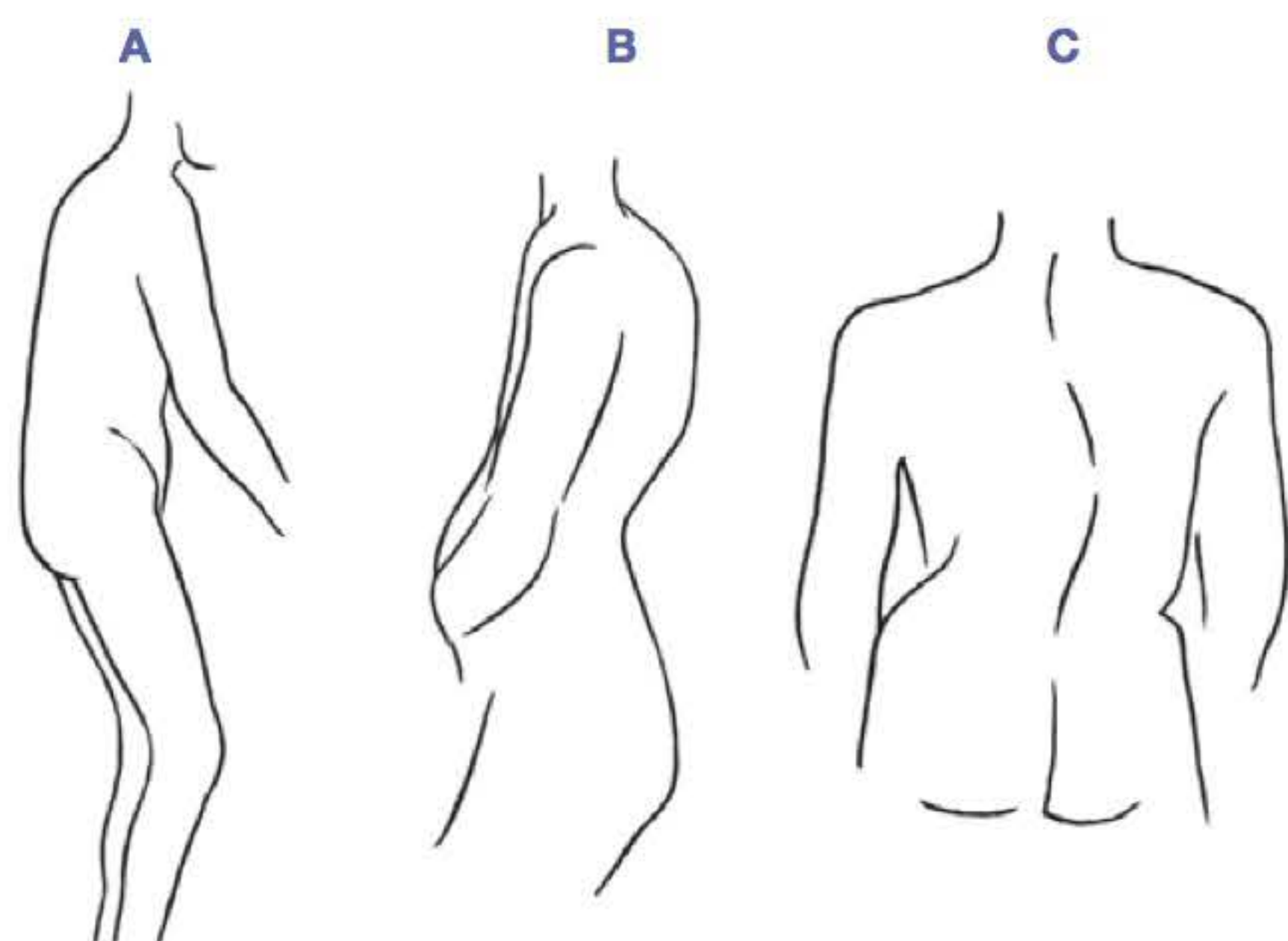


**FIGURA 4.4** Pressão digital sobre o segmento cervical numa região triangular limitada anteriormente pelo esternocleidomastóideo, posteriormente pelo trapézio e tendo como base a primeira costela.



**FIGURA 4.5** Teste de Adson. Pede-se ao paciente que permaneça com a cabeça virada para o lado da possível lesão, mantendo uma inspiração profunda, enquanto o examinador avalia uma possível diminuição do pulso radial.





**FIGURA 4.6** A. Retificação da lordose. B. Hiperlordose. C. Escoliose.

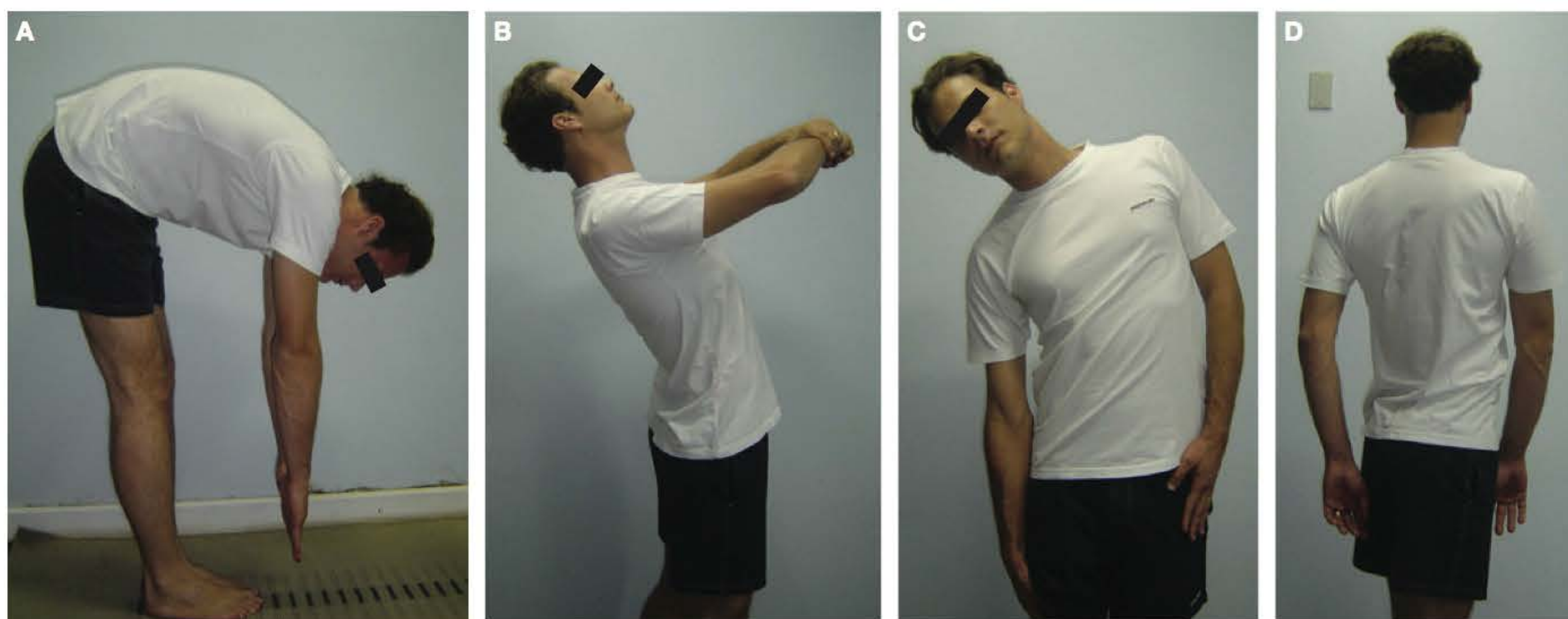
que se acha no mesmo nível das cristas ilíacas. Um desnível visível, ou palpável, de um processo para o outro, pode ser resultante de espondilolistese (deslizamento de uma vértebra sobre outra, mais frequente de L5 sobre S1 ou de L4 sobre L5). Segue-se a palpação da musculatura paravertebral, que poderá estar saliente e com consistência aumentada em virtude de espasmo. Caso isso ocorra apenas de um lado, pode-se observar inclinação do paciente e, caso seja bilateral, observa-se redução da lordose fisiológica. Os músculos glúteos também podem ser palpados na sua origem, no ilíaco, logo abaixo da crista ilíaca, desde a espinha ilíaca posterior até a anterior. Eventualmente, pode-se observar a presença de lipomas e nódulos fibrosos sensíveis à palpação, que causem dor localizada. O nervo ciático é facilmente localizado no ponto em que deixa a pelve atrás do grande forame ciático, sob a cobertura do músculo piriforme, passando por entre o grande trocânter e a tuberosidade isquiática. Para palpá-lo, pede-se ao paciente para fletir o quadril e localiza-se então o ponto médio entre as tuberosidades isquiáticas

e os grandes trocanteres. Pressiona-se firmemente, palpando o nervo, que pode estar comprometido em patologias compressivas lombares.

Prossegue-se o exame com o estudo dos movimentos da coluna lombar: flexão, extensão anteroposterior e flexões e rotações laterais (Figura 4.7). Para avaliar a flexão, pede-se ao paciente que se curve para diante o mais que puder, com os joelhos retos, tentando tocar o chão. Os pacientes com espasmo de músculos paravertebrais podem ser incapazes de fletir a coluna ou apresentar limitação desse movimento. A dor observada durante a flexão da coluna, irradiando-se para membros inferiores, pode ainda estar relacionada a conflito disco-vertebro-radicular. A extensão da coluna lombar é avaliada pedindo-se ao paciente para curvar-se para trás, o máximo que puder. A espondilolistese aumenta a dor lombar durante a extensão, podendo apresentar alívio com a flexão. Também as lesões degenerativas das articulações zigoapofosárias, com consequente estenose de canal medular, podem apresentar dor nesse movimento, referindo certo alívio com a flexão. Para avaliar a inclinação e rotação lateral da coluna, observa-se o máximo de inclinação e rotação conseguido para cada um dos lados e comparam-se os resultados.

É possível, através da distribuição anatômica da dor, juntamente com alterações de força e reflexos em membros inferiores, saber o nível de comprometimento na coluna. Assim, verifica-se que uma hipossensibilidade em face medial, da perna e do pé, com fraqueza na dorsiflexão e inversão do pé e redução do reflexo patelar, representam lesão da raiz de L4; uma parestesia na face lateral da perna e dorso do pé, com redução de força de extensão do hálux, comprometimento de L5; e a hipossensibilidade da face lateral do pé, com redução da força de flexão plantar e eversão do pé, além da redução do reflexo aquileu, é compatível com comprometimento de S1 (Tabela 4.2).

Outros sinais propedêuticos completam o exame da coluna lombar. A presença do sinal de Lasègue, indicativo de comprometimento ciático, é investigada elevando-se a perna do paciente em decúbito dorsal completo (sem travesseiro, em cama rígida), segurando-lhe o pé em torno do calcanhar, com



**FIGURA 4.7** Movimentos da coluna lombar. A. Flexão. B. Extensão. C. Flexão lateral. D. Rotação.



**TABELA 4.2** Níveis mais comuns de compressão radicular lombossacra e correspondente distribuição de sensibilidade motora e reflexos

	Sensibilidade	Motor	Reflexo
L4	Face medial da perna e pé	Dorsiflexão e inversão do pé	Patelar
L5	Face lateral da perna e dorso do pé	Extensão do hálux, dificuldade de caminhar sobre os calcanhares	–
S1	Face lateral do pé	Flexão plantar e eversão do pé, dificuldade de caminhar sobre os antepés	Aquileu

a mão livre na face anterior do joelho, mantendo-o estendido. Observa-se até que ponto o paciente permite a elevação sem dor ou desconforto. O teste é positivo quando ocorre irradiação ou exacerbação de dor no dermatomo, de L4-L5 ou L5-S1, em um ângulo de 30° a 70°. O paciente pode também queixar-se de dor irradiada para o membro contralateral nessa manobra (Lasègue contralateral – Figura 4.8A). O examinador pode aumentar a sensibilidade do teste, dorsifletindo o tornozelo para aumentar ainda mais a tração do nervo ciático (Figura 4.8B). É importante diferenciar esse sinal da dor secundária de encurtamento de isquiotibiais quando, em geral, o paciente queixa-se de dor apenas na face posterior da coxa. A dor ciática, ao contrário, se estende por toda a perna, não ocorrendo, pois, a piora da dor com a dorsiflexão do tornozelo. A manobra de Valsalva refere-se à exacerbação da dor ou à sua irradiação, pedindo-se ao paciente que execute apneia inspiratória profunda.

## Ombro

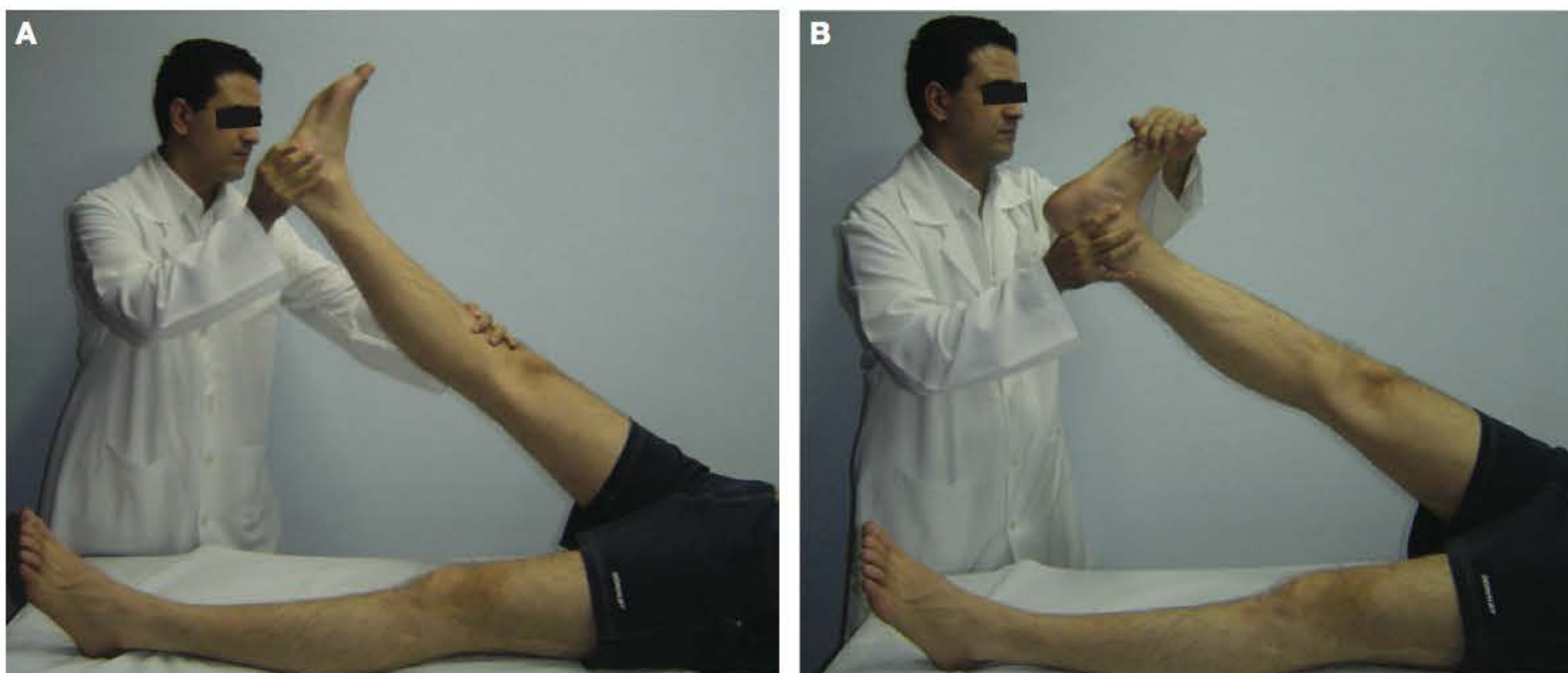
O ombro é a articulação mais diferenciada do aparelho locomotor no que diz respeito aos seus movimentos, sendo difícil imaginar um só que ele não seja capaz de realizar. Anatomicamente livre, articulando-se apenas internamente com a rasa cavidade glenoide da escápula, a contenção desta articulação dá-se, intrinsecamente, pelos pequenos rotadores da escápula, supra e infraespinhoso, subescapular, pequeno e grande redondo e, extrinsecamente, pelo deltoide. À distância, outros músculos

tomam parte deste complexo de contenção, por sua inserção na escápula e no braço (grande dorsal, grande e pequeno peitoral, pequena e longa porção do bíceps e o tríceps).

O seu exame começa pela ectoscopia com avaliação da postura, simetria dos movimentos, presença de lesões cutâneas ou cicatrizes. Na palpação, avalia-se todo o cinturão escapular, começando pela incisura esternal e, seguindo-se médio-lateralmente, a articulação esternoclavicular, clavícula, processo coracoide e a articulação acromioclavicular. Essa região em geral está dolorida em decorrência de osteoartrite. Abaixo do acrômio, com o braço em posição pendente, encontra-se o manguito rotador, mais evidente com a extensão passiva do ombro. Essa região pode mostrar-se extremamente sensível em caso de bursite. Do lábio lateral do acrômio, seguindo em direção distal, palpa-se a grande tuberosidade do úmero, ficando a incisura bicipital imediatamente anterior e medialmente. A rotação externa expõe essa região de melhor maneira, expondo ainda a tuberosidade menor do úmero. A palpação da incisura bicipital deve ser feita com cautela para se observar a bainha e o tendão do bíceps.

Posteriormente, palpa-se a escápula desde sua espinha, seguindo medialmente até o ângulo superior medial, descendo o seu bordo medial até o ângulo inferior e, então, o seu bordo lateral.

Deve fazer parte do exame a axila, que é palpada com o braço abduzido. A sua parede anterior é formada pelo músculo peitoral maior e a posterior pelo grande dorsal. A parte média é recoberta pelo músculo serrátil anterior e a parede lateral



**FIGURA 4.8** Teste de Lasègue. **A.** Dor à elevação do membro inferior estendido, com dor irradiada até o joelho ou pé entre 35° e 70°. **B.** A dorsiflexão do pé reproduz a cialgia e aumenta a sensibilidade do teste.



definida pela incisura bicipital do úmero. Podem-se palpar nessa região nódulos e gânglios. Os principais suprimentos nervosos (plexo-braquial) e sanguíneo (artéria axilar) alcançam o membro superior através do ápice da axila. Gânglios linfáticos aumentados ou doloridos podem estar presentes.

Na palpação muscular, identifica-se o músculo esternocleidomastoideo saliente, quando o paciente gira a cabeça para o lado oposto ao do músculo examinado. Além da busca por pontos dolorosos, podem ser evidentes os gânglios linfáticos em seus bordos anterior e posterior. O músculo peitoral maior é palpável, desde sua origem na clavícula e osso esterno, até sua inserção no úmero; pode apresentar contratura e dor. Através desse músculo, palpa-se as articulações costocondrais, lateralmente ao esterno. Por vezes se encontram dolorosas ou aumentadas em decorrência de traumas ou costocondrite (síndrome de Tietze). Nas mulheres, na região sobre o peitoral maior, repousam as mamas, que podem ser sede de abaulamentos, nódulos e massas. O bíceps é melhor palpado com o cotovelo fletido, desde o seu tendão, seguindo-se proximalmente até a percepção do sulco bicipital e do tendão da porção longa do bíceps, que corre atrás desse sulco. A inserção proximal desse músculo é acometida frequentemente por tenossinovite, enquanto a porção longa ocasionalmente se desloca para fora do sulco bicipital. O músculo deltoide pode estar dolorido, em consequência de uma bursite subdeltoidea-na, ou devido a lesões associadas do manguito rotador; ou ainda atrofiado, devido a lesões crônicas do ombro, ou por lesão do nervo axilar secundário ao deslocamento articular. O trapézio é palpável desde sua origem na região occipital, ligamento nuchal e processos espinhosos torácicos, até seus pontos de inserção no acrômio e clavícula. É sede comum de contraturas (entorses), muitas vezes com limitação funcional importante, bem como de síndromes miofasciais. Os romboides, músculos posturais que retraem a escápula, se originam ao longo da coluna, entre C7 e T5, inserindo-se no bordo medial da escápula, e não raro estão doloridos, principalmente em digitadores. O músculo grande-dorsal é palpável, na sua origem, na crista ilíaca, tornando-se mais delgado até alcançar o ombro, quando faz uma torção sobre si mesmo, antes de inserir-se no assoalho do sulco bicipital do

úmero. O músculo serrátil, de aspecto serrilhado, localizado na parede anterior da axila, tem a função de impedir que a escápula penda, ancorando a sua borda vertebral à caixa torácica.

Na avaliação da mobilidade, tem-se os testes ativos e passivos, onde observam-se os movimentos de flexão, extensão, abdução, adução e rotação interna e externa do ombro. Para os movimentos ativos, pede-se ao paciente que tente alcançar o ângulo médio superior da escápula contralateral (rotação externa e abdução – Figura 4.9A); tocar o acrômio contralateral, passando o braço pela face anterior do tórax (adução e rotação interna – Figura 4.9B); abduzir os braços a 90°, mantendo os cotovelos em extensão e em linha reta e, então, com as mãos voltadas para cima em supinação, que continue o movimento de abdução, até que estas se encontrem (abdução completa – Figura 4.9C); por fim, colocar as mãos atrás do pescoço e forçar os cotovelos para trás (abdução e rotação externa – Figura 4.9D). Deve-se observar a simetria de movimentos e comparar a amplitude de um lado com a do outro.

Se o paciente for incapaz de realizar os testes ativos, completa ou parcialmente, utilizam-se os testes passivos. Estes são realizados com o paciente relaxado, o cotovelo fletido, uma das mãos do examinador fixando a extremidade e a outra manipulando o membro em todos os sentidos do movimento. Se houver uma limitação dos movimentos ativos com amplitude normal dos movimentos passivos, a hipotonia muscular deve ser a causa da restrição. Caso a restrição permaneça marcante durante os testes passivos, o mais provável é a presença de obstáculos ósseos (intra-articulares) ou de tecidos frouxos (extra-articulares), podendo haver hipotonia muscular como resultado da não utilização da articulação.

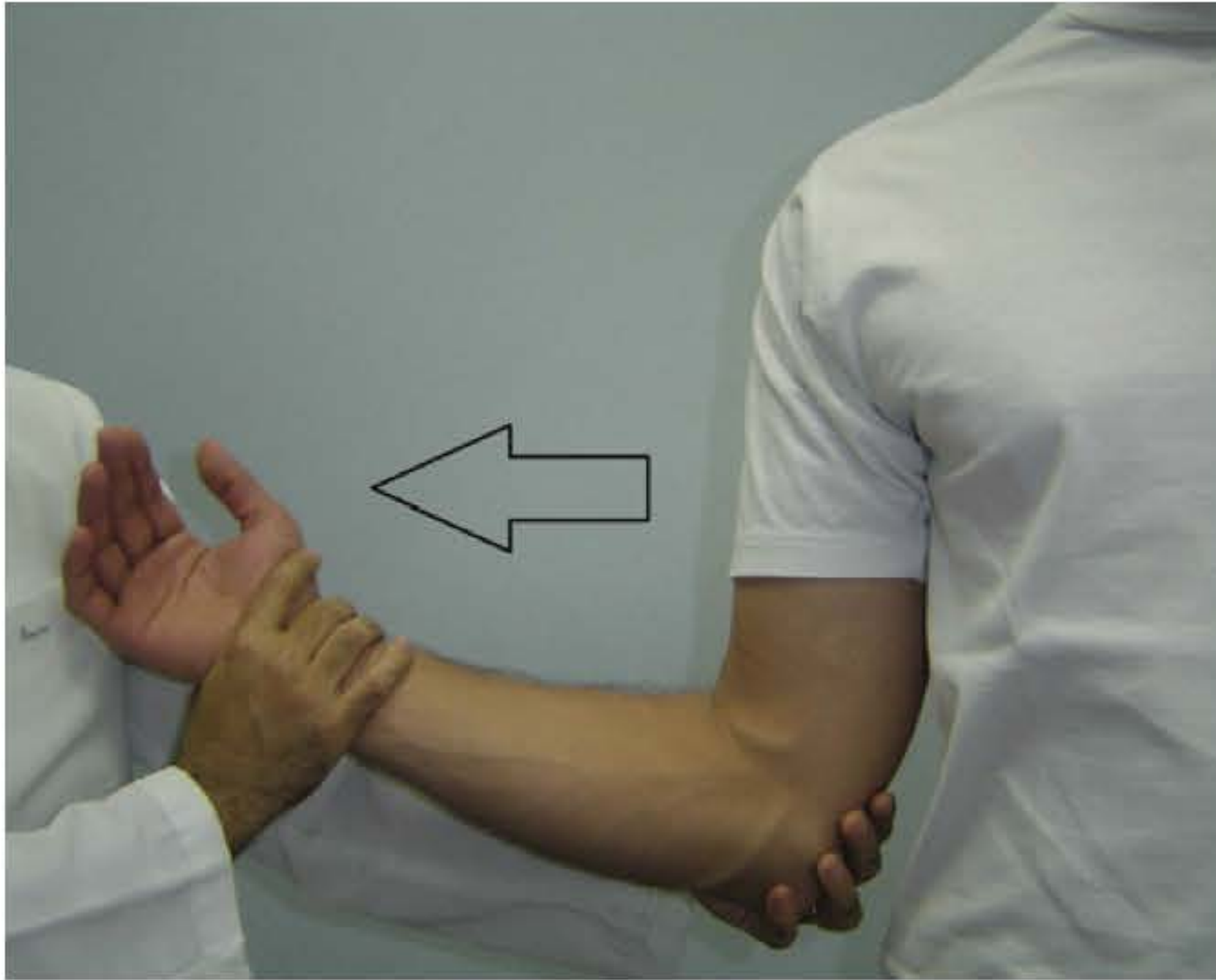
O arco doloroso de Codman tem valor propedêutico na tendinite do supraespinhoso, onde o braço pode abduzir, da pendência a 60°, sem dor significativa. A dor manifesta-se entre 60° e 120°, tanto na elevação, quanto na descida. Não há dor no movimento de elevação acima da cabeça, de 120° a 180°. É entre 60° e 120° da abdução que o tubérculo maior – onde se insere o manguito rotador – passa sob o acrômio e o ligamento coracoacromial.

Alguns testes especiais são característicos das condições patológicas do ombro. O teste de Yergazon tem a finalidade de



**FIGURA 4.9** Avaliação da mobilidade ativa do ombro. **A.** Rotação externa e abdução. **B.** Adução e rotação interna. **C.** Abdução e abdução. **D.** Rotação externa.

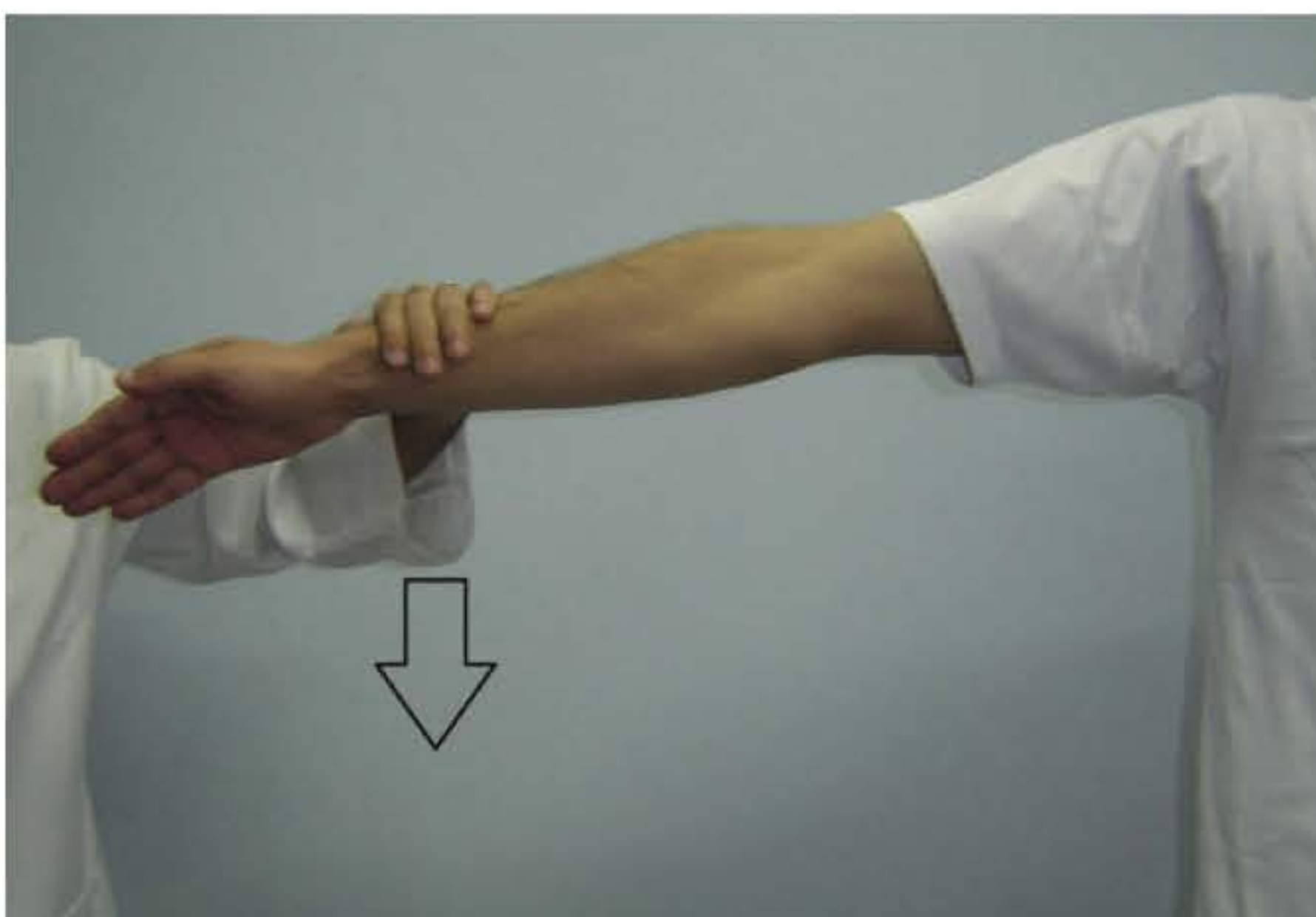




**FIGURA 4.10** O teste de Yergason: flexão do cotovelo seguido de rotação externa do ombro. Em caso de luxação do tendão bicipital, o paciente irá referir dor nessa manobra.

verificar se o tendão do bíceps encontra-se estável no interior do sulco bicipital. Instrui-se o paciente a fletir o cotovelo e, em seguida, segurando-se firmemente, com uma das mãos o cotovelo e o punho com a outra, roda-se o braço externamente até encontrar resistência. Caso o tendão do bíceps se encontre instável no sulco, ele se soltará e o paciente referirá dor. Se o tendão estiver estável, permanecerá em sua posição anatômica e o paciente não se queixará de qualquer desconforto (Figura 4.10).

O teste de queda do braço detecta a presença de rupturas do manguito rotador. Pede-se ao paciente para abduzir o braço completamente e, em seguida, para levar o braço vagarosamente ao lado do corpo. Caso haja ruptura no manguito rotador, o paciente será incapaz de abaixar suave e vagarosamente o braço, que tenderá a cair bruscamente. Se ele for capaz de, com certo esforço, manter o braço abduzido, ao menor toque no antebraço, o mesmo penderá (Figura 4.11).



**FIGURA 4.11** Teste da queda do braço. Na ruptura do manguito rotador, o paciente será incapaz de descer vagarosamente o membro abduzido, que penderá ao menor toque do examinador.

O teste de apreensão é utilizado para avaliar o deslocamento do ombro. O paciente é submetido pelo examinador à abdução e rotação externa do braço. Quando o braço estiver prestes a se deslocar, o paciente olhará o examinador com uma expressão apreensiva, com fâcias de alarme e resistência em prosseguir o movimento (Figura 4.12).

Como o ombro apresenta uma ampla liberdade de movimentos, com pouco poder de contenção mioligamentar, é justo esperar um número de queixas dolorosas atribuídas a traumatismos que resultam em distensões, entorses e estiramento de partes moles justa-articulares. Dentre estas, a ruptura do supraespinhoso e a bursite ocupam lugar de destaque com dor súbita, intensa, difusa, com irradiação para fossa supraespinhosa e terço proximal do braço, principalmente no ponto de inserção do deltoide. Apesar de constante durante o dia, acentua-se à noite e limita consideravelmente os movimentos de abdução, rotação externa e interna posterior. A rotação interna anterior é a posição antálgica ideal. Em geral, acomete indivíduos entre a terceira e quarta década de vida. Quando a dor é crônica, de pequena ou média intensidade, pode tratar-se de bursite crônica, condrocalcinose ou artrose. A dor é de pequena ou média intensidade e contrasta com os movimentos, que são praticamente permeáveis em todos os sentidos, porém limitados na sua amplitude, com crepitação palpável. É mais frequente em pacientes acima de 60 anos de idade.

No diagnóstico diferencial do ombro doloroso, é importante lembrar a cervico-omalgia por comprometimento do segmento cervical médio e inferior, a síndrome de dor complexa regional (síndrome ombro-mão) e a capsulite adesiva. A cervicobraquialgia distingue-se quase sempre porque a mobilização do ombro é permeável e indolor em todos os sentidos. A adução forçada, no entanto, é dolorosa por estender o plexo-braquial e imitar de certa forma o seu equivalente na extremidade inferior, o sinal de Lasègue. Esta manobra se consegue tentando colocar a mão correspondente ao lado acometido no ombro são (Figura 4.13). A síndrome de dor complexa regional apresenta, além da dor, alterações vasomotoras (vasoespasma, cianose), extremidade fria e aumento da sudorese em relação ao membro contralateral,



**FIGURA 4.12** Teste de apreensão para deslocamento do ombro.





**FIGURA 4.13** Rotação interna e adução para distinguir dor do plexo-braquial por irritação cervical em relação à dor de periartrite de ombro.

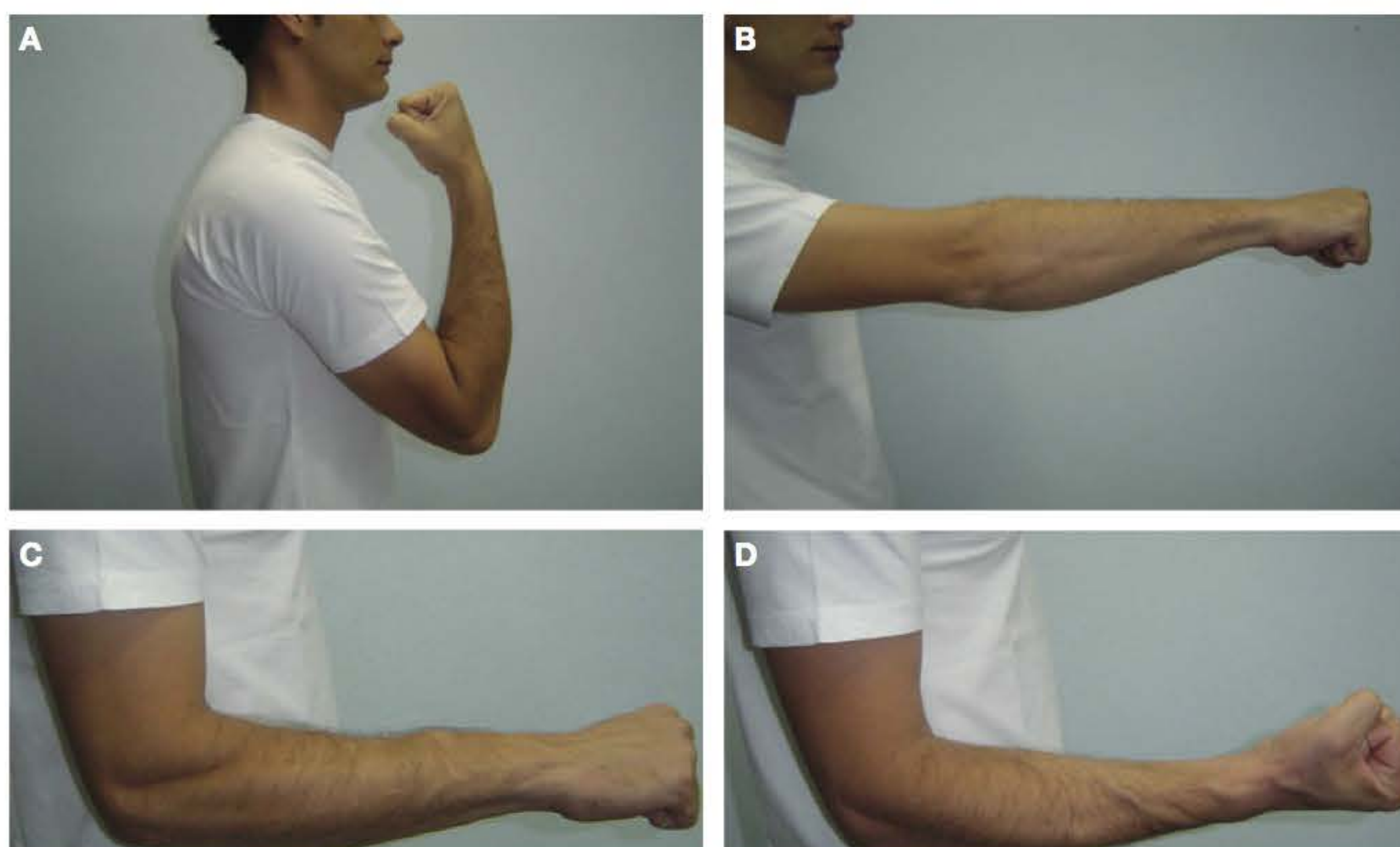
limitação da amplitude de movimento no ombro e flexão dos dedos. Em geral, sobrevém às enfermidades do ombro, principalmente as periartrites e as enfermidades vasculares. A capsulite adesiva consiste no congelamento do ombro com limitação total dos movimentos. Ela parece ser o produto de processos inflamatórios repetidos da cápsula articular, que aos poucos são substituídos por uma fibrose intensa, embora isto não esteja totalmente esclarecido. Existem ainda numerosas outras situações clínicas causadoras de dor no ombro, como a insuficiência coronária, os abscessos subfrênicos, as colecistites calculosas, o tumor de Pancoast, a amiloidose, o hiper e o hipotireoidismo e a hemiplegia.

### Cotovelos

À inspeção do cotovelo, pode-se encontrar, na sua face dorsal, intumescências localizadas, como a bursite olecraniana, ou difusas, como a artrite do cotovelo, nódulos reumatóides e tofos gotosos. A sua face ventral é sede de cicatrizes de infusão venosa, prescritas por médicos ou realizadas pelo próprio paciente. Observa-se ainda postura em flexão dessa articulação, secundária a fraturas anteriores, lesão neurológica ou artropatia inflamatória.

Na palpação observa-se se há presença de crepitação articular, que pode ser secundária a espessamento da bursa olecraniana ou osteoartrite. Identifica-se o epicôndilo medial na porção terminal do úmero e, seguindo-se lateralmente, o olécrano – recoberto pela bolsa olecraniana, tendão e aponeurose do tríceps – e o epicôndilo lateral. O nervo ulnar situa-se entre o epicôndilo medial e o olécrano e deve ser palpado e suavemente rolado entre os dedos médio e indicador, sendo percebido como cordão flexível e tubuliforme. O espessamento desta região pode causar compressão nervosa e sensação de formigamento em dedos mínimo e anular. Os flexores do punho se originam de um tendão comum no epicôndilo medial. Devem ser palpados na sua origem, enquanto se observando se o paciente apresenta dor. É o caso principalmente de quem exerce muitas atividades com pronoflexão do punho (tênis, golfe, uso de chave de parafuso). Os extensores do punho se originam no epicôndilo lateral e sua linha supracondiliana. Também podem estar doloridos nessa localização, em decorrência de lesões secundárias à extensão exagerada. Os tendões do bíceps e do tríceps devem também ser examinados. O pulso da artéria braquial pode ser sentido medialmente ao tendão do bíceps, e o nervo mediano é uma estrutura roliça e tubular, disposta medialmente à artéria braquial.

Os movimentos do cotovelo abrangem a flexão ( $135^\circ$ ) e extensão do cotovelo ( $0^\circ$  a  $-5^\circ$ ) e a pronosupinação do antebraço ( $90^\circ$ ) (Figura 4.14). Os três reflexos que avaliam a integridade do suprimento nervoso do cotovelo são: bicipital (C5),



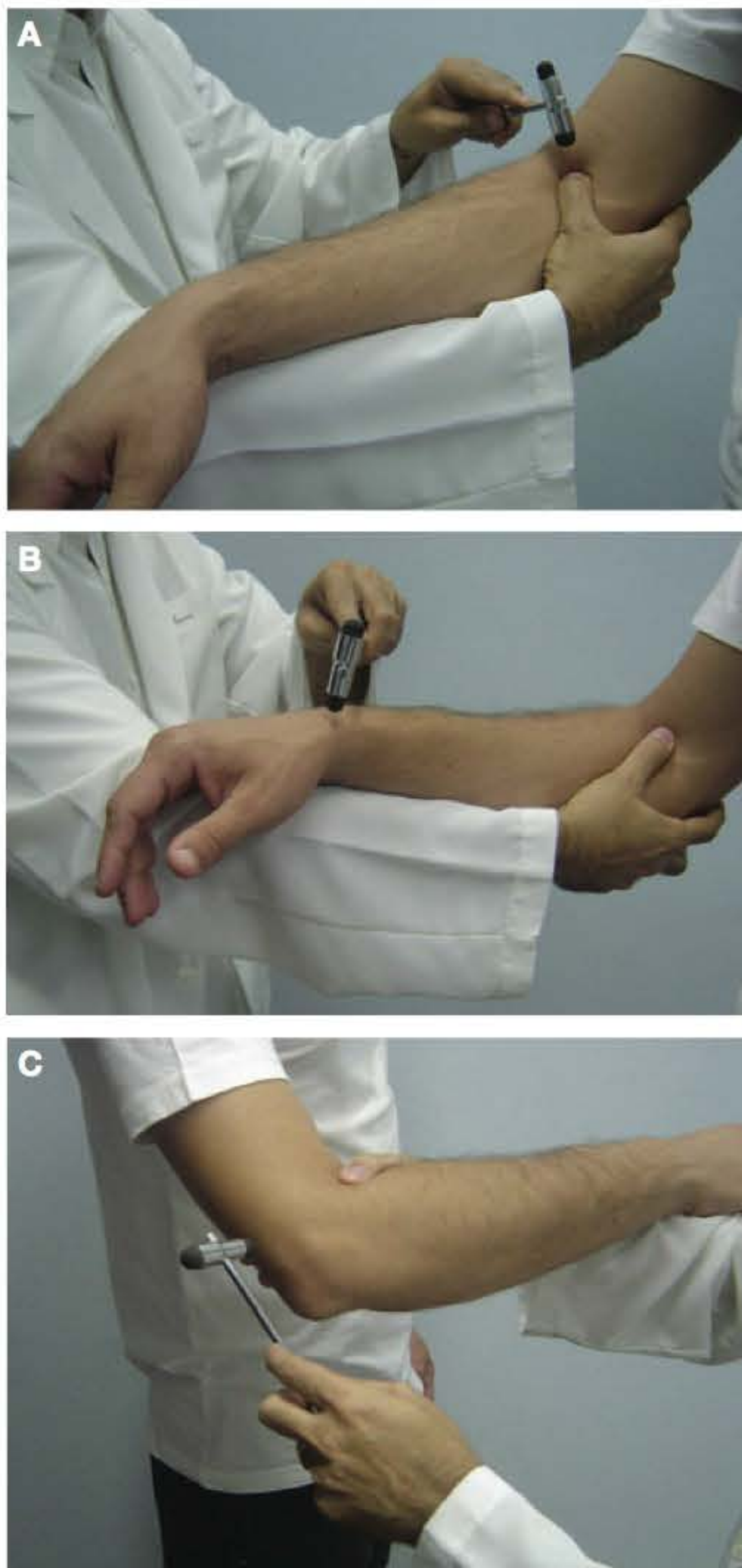
**FIGURA 4.14** Movimentos do cotovelo. **A.** Flexão. **B.** Extensão. **C.** Pronação. **D.** Supinação.



braquiorradial (C6) e tricipital (C7). Para testá-los, coloca-se o braço do paciente repousando sobre o braço do examinador, que segura o cotovelo na sua face medial. Para o reflexo bicipital, com o polegar sobre o tendão do bíceps do paciente, o examinador toca levemente o martelo sobre a unha deste dedo, ao que deverá seguir-se contração ligeira do bíceps (Figura 4.15A). Para o reflexo braquiorradial, percute-se a terminação distal do rádio, obtendo-se uma contração radial (Figura 4.15B) e, para o tricipital, percute-se o tendão do tríceps no local onde ele atravessa a fossa olecraniana, percebendo uma contração por sobre o seu antebraço (Figura 4.15C). Deve-se sempre comparar os reflexos de um membro com os do lado oposto.

Em casos de compressão do nervo ulnar, em sua passagem pelo cotovelo, a percussão com o indicador, na região entre o olécrano e o epicôndilo medial, pode resultar em sensação de choque e formigamento pelo antebraço até a distribuição ulnar da mão (quinto e quarto dedos).

Para reproduzir a dor em caso suspeito de epicondilite lateral (cotovelo de tenista), testa-se o paciente fixando o seu antebraço e pedindo-lhe que cerre e estenda o punho. Quando ele estiver nessa posição, o examinador aplica uma pressão sobre o



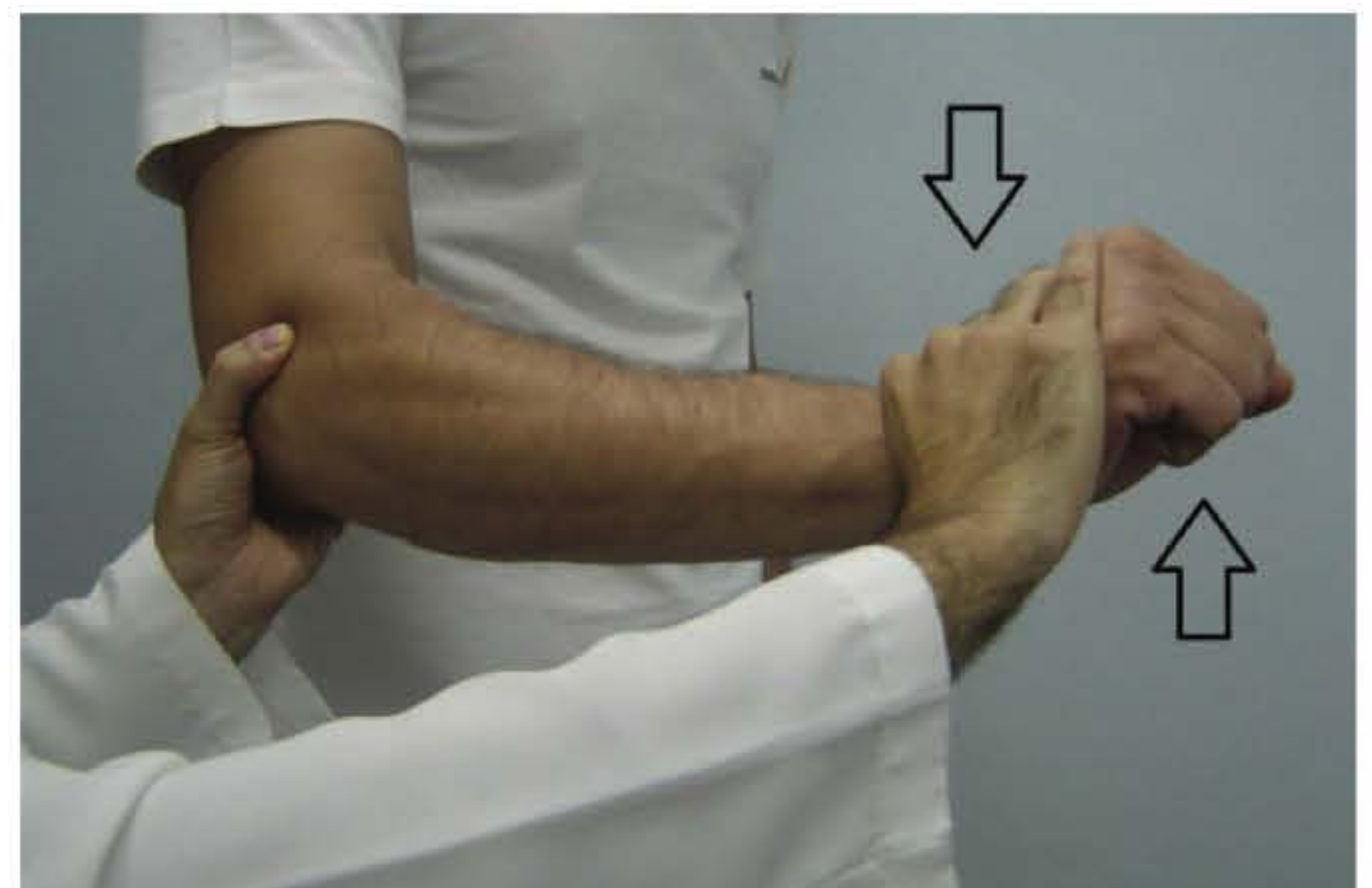
**FIGURA 4.15** A. Reflexo bicipital. B. Braquiorradial. C. Tricipital.

dorso do punho tentando forçar para a posição de flexão. O teste é positivo quando o paciente sente uma dor súbita na origem comum dos extensores do punho no epicôndilo lateral (Figura 4.16). O mesmo poderá ocorrer quando se aplica uma força de extensão com o paciente, com o punho cerrado e fletido referindo, neste caso, dor em epicôndilo medial, caracterizando possivelmente uma epicondilite medial (cotovelo de golfista).

### Punhos e mãos

O punho é formado por oito ossos carpais dispostos em duas fileiras, sendo, no sentido rádio-ulnar, a fileira proximal formada pelo escafoide, o semilunar, o piramidal e o pisiforme; e a distal, pelo trapézio, o trapezoide, o capitato e o hamato. Na sua inspeção e palpação, procuram-se abaulamentos, como cistos sinoviais, higromas das bainhas dos extensores (ganglion, na face dorsal), edema articular, artrite. Vários tendões cruzam essa articulação. Na superfície dorsal no sentido rádio-ulnar, observam-se os tendões do extensor curto do polegar, do abductor longo do polegar, dos extensores radial curto do carpo, radial longo do carpo, longo do polegar, comum dos dedos, do index, do dedo mínimo e ulnar do carpo. Na superfície palmar, partindo do sentido ulnar para a radial, são palpáveis os tendões do flexor ulnar do carpo, palmar longo, os flexores dos dedos e radial do carpo. Esses tendões por vezes são comprometidos nas doenças reumáticas com tenossinovite ou até mesmo a ruptura, como não raro ocorre com o tendão do extensor longo do polegar na AR. Também frequente é a tendinite estenosante ou doença de De Quervain, resultado do estrangulamento dos tendões do extensor curto do polegar e do abductor longo do polegar, ao passarem pelo túnel formado pela face externa da apófise estilóide do rádio por dentro e o ligamento anular por fora. Clinicamente observa-se dor intensa, despertada pela palpação ao nível da apófise estilóide do rádio ou pela manobra de Finkelstein, que consiste na adução forçada com a mão fechada (Figura 4.17).

Pelo punho passam os nervos em direção às mãos e patologias que, como fratura da extremidade distal do rádio, AR, hipotireoidismo, diabetes e doença de Paget, podem resultar



**FIGURA 4.16** Teste do cotovelo de tenista. Com o cotovelo semifletido e punho em dorsiflexão, o examinador impõe uma força em flexão.





**FIGURA 4.17** Manobra de Finkelstein. Adução forçada com a mão fechada.

em neuropatias compressivas. É frequente o acometimento do nervo mediano ao passar pelo túnel do carpo, canal localizado abaixo do músculo palmar longo, recoberto pelo ligamento carpal transversal e limitado pelo pisiforme e pelo tubérculo do escafoide, proximalmente, e pelo hâmullo do hamato e tubérculo do trapézio distalmente. O paciente queixa-se de parestesia e dor, principalmente à noite, mais importante nos três primeiros dedos. Clinicamente, verifica-se o sofrimento desse nervo através da percussão dolorosa da região ventral do punho (Tinel positivo – Figura 4.18) e da reprodução de parestesia dos dedos mediante a flexão máxima do punho e a manutenção do mesmo pelo período de um minuto (teste de Phalen – Figura 4.19). Quadros mais avançados evoluem com fraqueza do abdutor curto do polegar e atrofia da eminência tenar. O canal de Guyon, na depressão entre o osso pisiforme e o hâmullo do hamato, recoberta pelo ligamento piso-hamato, importante



**FIGURA 4.18** Teste de Tinel para túnel do carpo. Percussão dolorosa na superfície ventral do punho.

por conter o nervo e a artéria ulnar, também pode sofrer estreitamento patológico com alteração de sensibilidade do quinto dedo, metade ulnar do quarto dedo e borda medial da mão. Em casos avançados, observa-se posição em garra, característica com hiperextensão das metacarpofalangeanas e flexão das interfalangeanas. Os movimentos do punho são os de flexão ( $0^{\circ}$ - $180^{\circ}$ ), extensão ( $0^{\circ}$ - $70^{\circ}$ ), desvio radial ( $0^{\circ}$ - $20^{\circ}$ ), desvio ulnar ( $0^{\circ}$ - $30^{\circ}$ ), além da supinação e pronação realizados em conjunto com o antebraço e cotovelo.

Deve-se observar se as mãos apresentam movimentos espontâneos ou, ao contrário, se estão protegidas, cruzadas sobre o peito ou pendidas ao lado do corpo, com prejuízo do balanço natural dos membros superiores. Na superfície palmar, a presença de calosidades reflete por vezes a atividade profissional do paciente e alterações do contorno muscular. À presença, especialmente, das eminências tênar e hipotênar relaciona-se comprometimento dos nervos mediano e ulnar, respectivamente. A fáscia palmar, que se estende dos punhos até a base dos dedos, é palpada à procura de regiões espessadas, mais frequentes na face ulnar, próximo ao quarto e quinto dedos (contratura de Dupuytren). Em decorrência desse espessamento, os dedos podem apresentar uma deformidade em flexão secundária. Abaixo dessa fáscia, estão os tendões flexores dos dedos, que em geral não são palpáveis, estando doloridos na presença de processos inflamatórios, principalmente ao se pedir ao paciente para estender e fletir os dedos. A presença de estalido palpável e muitas vezes audível durante esse movimento refere-se à formação de nódulo no tendão flexor, que pode encarcerar-se em uma estreita bainha, que atua como roldana com a cabeça do metacarpo oponente, o chamado “dedo em gatilho”. No dorso das mãos, os tendões extensores dos dedos são palpáveis com o movimento de extensão dos dedos, sendo sítio de dor resultante de estiramento, ruptura ou processo inflamatório. Quando ocorre o deslocamento ulnar desses tendões, como na AR, ocorre o desvio dos dedos para a mesma direção. Os dedos são movimentados pelas falanges, cápsulas articulares, tendões flexores e extensores. Palpam-se as articulações, observando se existe aumento de temperatura e dor em geral secundários à sinovite. Os dedos podem estar deformados, como em colo de cisne – com hiperextensão das articulações IFP e flexão das IFD, em



**FIGURA 4.19** Teste de Phalen. Parestesia nos três primeiros dedos, com a manutenção dos punhos em flexão pelo período de um minuto.



botoeira – com flexão da IFP e extensão da IFD ou em martelo – com flexão da IFD. As articulações interfalangeanas na osteoartrite adquirem aspecto nodular, sendo denominados nódulos de Heberden e Bouchard, quando do acometimento das distais e proximais, respectivamente. Na superfície dorsal, observam-se as diáfises metacarpeanas, o trofismo dos músculos interósseos, as articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas. Nas unhas, procuram-se alterações tróficas, como na psoríase, ou baqueteamento em patologias respiratórias e na osteoartrite hipertrófica pneumática. Os movimentos dos dedos são de flexão e extensão digital das interfalangeanas; abdução e adução das metacarpofalangeanas; flexão, extensão, abdução, adução e oponência do polegar.

O exame das mãos, seus movimentos, bem como a palpação, trazem aportes de um significado clínico quase diagnóstico. Não é por outra razão que elas têm sido consideradas o cartão de visita do reumático. A título de exemplo, basta citar, na simples inspeção, o eritema palmar no lúpus, a fibrose palmar na contratura de Dupuytren, a artrite das articulações MCF e IFP na AR, as alterações ungueais e o acometimento das IFD na artrite psoriásica, os nódulos de Heberden e Bouchard na osteoartrite erosiva, a pele em cera com leucomelanoderma e sinais tróficos de necrose de ponta na esclerodermia, a discromia just-articular (sinal de Gottron) na dermatomiosite, os dedos em “salsicha” na doença mista do tecido conjuntivo, as vasculites com alteração trófica da cutícula do LES, a gota com depósitos de uratos nas superfícies extensoras, o arroxeamento dos dedos na doença de Raynaud. Estas alterações, senão patognomônicas, são extremamente características dessas patologias, sobretudo quando auxiliados por alguns dados da moléstia pregressa e interrogatório mórbido pessoal e familiar.

### Coxofemorais

A cintura pélvica se compõe de três articulações: a do quadril, a sacroilíaca e a sínfise púbica. A primeira é móvel e, quando acometida, impõe alterações à marcha normal. As outras duas são praticamente imóveis e raramente causam dor ou restrição funcional. Ao iniciar o exame, verifica-se a postura do paciente e se as cristas ilíacas se encontram alinhadas no mesmo plano horizontal. Durante a inspeção, se houver suspeita de encurtamento de um membro em relação ao outro, pela presença de desnivelamento das cristas ilíacas, pode-se avaliar o comprimento de cada perna, aferindo-se a medida, do umbigo, ou desde a espinha ilíaca anterossuperior, até os maléolos mediais do tornozelo, utilizando-se uma fita métrica (Figura 4.20). Na visão lateral, observar se existe aumento da lordose lombar, que algumas vezes ocorre como compensação à deformidade fixa em flexão do quadril.

Na palpação dos quadris, em sua face anterior, pode-se distinguir a espinha ilíaca anterossuperior e, seguindo-se lateralmente, as cristas ilíacas. O trocanter maior do fêmur encontra-se localizado na face superior e lateral da coxa, sendo palpável na sua borda posterior, que é relativamente descoberta. No mesmo nível, observam-se os tubérculos pubianos, recobertos por pelos pubianos e pelo coxim adiposo suprapúbico. Posteriormente, palpam-se as espinhas ilíacas posterossuperiores, imediatamente abaixo das depressões circulares encontradas logo acima das



**FIGURA 4.20** O comprimento de cada membro clinicamente avaliado pela medida da distância do umbigo (A) ou da espinha ilíaca anterossuperior (B) até o maléolo medial.

nádegas. Em decúbito lateral, com a coxa fletida, palpa-se a tuberosidade isquiática na linha média das nádegas, aproximadamente no nível das pregas glúteas. A articulação sacroilíaca não é palpada devido à superposição do íleo e pela obstrução causada pelos ligamentos de suporte.

Na palpação de partes moles, distingue-se o triângulo femoral, de fácil identificação quando o paciente está em decúbito dorsal, com o calcanhar da perna que está se examinando sobre o joelho oposto. É formado superiormente pela prega inguinal, medialmente pelo músculo adutor longo e lateralmente pelo sartório. Qualquer abaulamento no trajeto do ligamento inguinal, que vai das espinhas ilíacas anterossuperiores aos tubérculos púbicos, pode ser indicativo de hérnia inguinal. A artéria femoral passa por baixo do ligamento inguinal em seu ponto médio com o nervo femoral, não palpável, lateral à artéria. O músculo sartório, raramente é acometido por patologias, enquanto o adutor longo é frequentemente distendido, podendo tornar-se sensível à palpação. A área do triângulo também pode apresentar nodomegalias, que podem indicar processos infecciosos nos membros inferiores.

Em decúbito lateral, palpam-se melhor os tecidos moles que cruzam o trocanter maior, protegidos pela bolsa trocantérica. Qualquer dolorimento nessa região pode ser indicativo de bursite. O nervo ciático se localiza a meio caminho entre o trocanter maior e a tuberosidade isquiática, tendo sido sua palpação descrita com coluna lombar. A sensibilidade nessa região pode ser devido à hérnia de disco lombar, espasmo do músculo piriforme ou trauma direto sobre o nervo. Sobre a tuberosidade isquiática, também existe uma bolsa, sendo que o dolorimento à palpação dessa região pode refletir uma bursite que, embora rara, pode ser confundida com dor ciática. Nesse caso é bom isolar as duas estruturas de modo a limitar a área dolorosa para assegurar a etiologia do desconforto. Ocasionalmente, nódulos fibroadiposos podem ser encontrados ao longo da crista ilíaca, por vezes dolorosos e sensíveis ao toque.

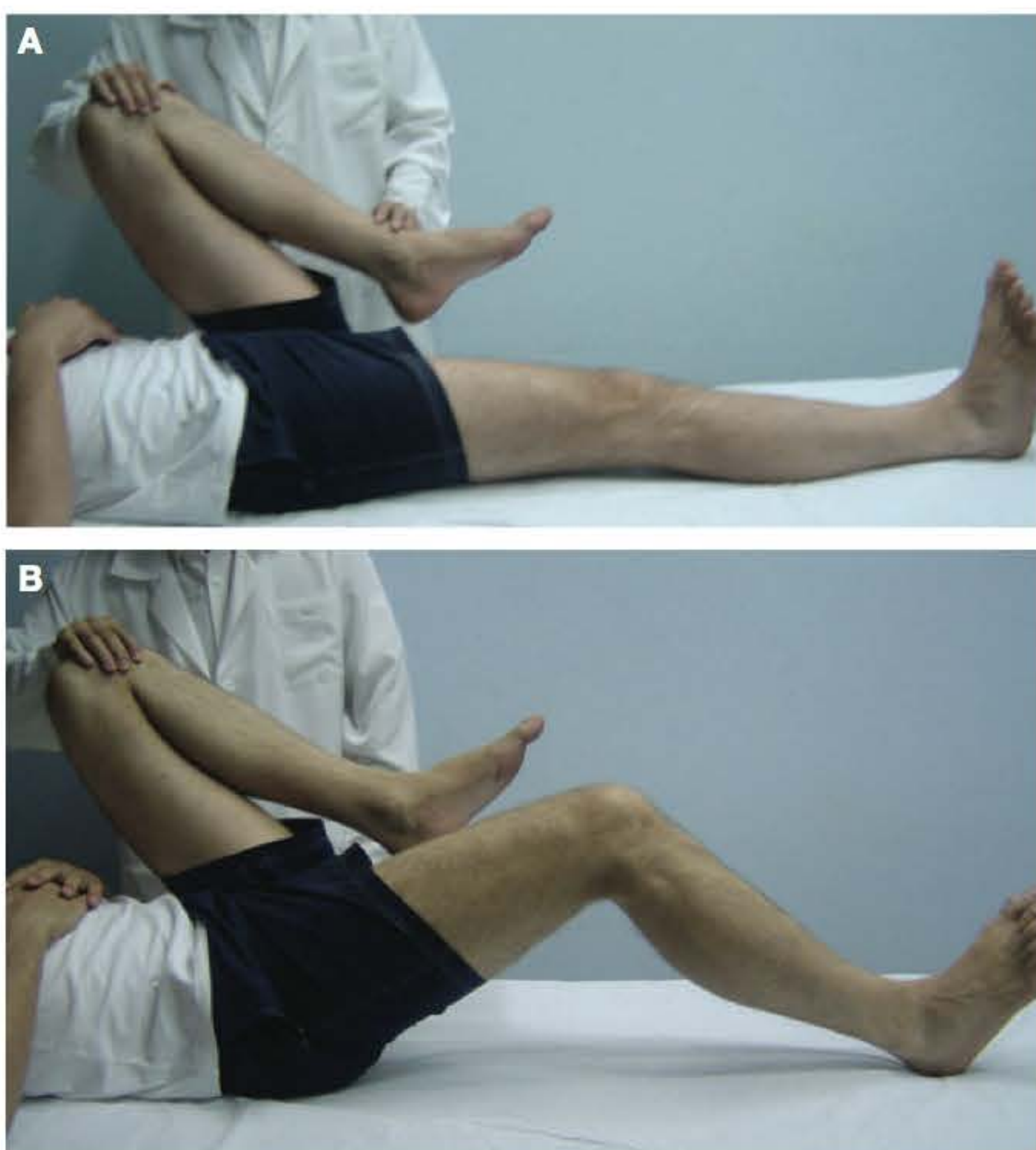
A musculatura do quadril se dispõe em um grupo anterior, responsável pela flexão (iliopsoas, reto abdominal), um medial pela adução (pectíneo, grácil, adutores longo, curto e magno), um lateral abdutor (glúteo médio, principalmente, e mínimo) e posterior extensor (glúteo máximo e músculos posteriores da



coxa). Para testar a abdução, pede-se ao paciente que fique de pé e afaste as pernas o mais que puder, sendo normal quando consegue distanciar-se 45° da linha média; para adução que una as pernas e em seguida cruzando-as alternadamente devendo ser capaz de atingir 20° de adução; para flexão, que leve os joelhos em direção ao tórax sem curvar as costas devendo ser capaz de trazê-los bem próximos, cerca de 135°; para flexão, abdução e rotação externa, pede-se que estenda as pernas e, após, que apoie a face lateral de um pé no joelho oposto e, para extensão, que cruze os braços mantendo as costas eretas e então se levante de uma cadeira. As rotações interna e externa são testadas em conjunto com os testes anteriores.

A avaliação passiva do movimento deve ser realizada com a estabilização da pelve pelo examinador. Para avaliação da flexão de quadril, com o paciente em decúbito dorsal, fixa-se a pelve, colocando a mão por baixo da coluna lombar, e flete-se o quadril, de modo que a coxa se aproxime do tronco. A flexão normal permite que a porção anterior da coxa vá de encontro ao abdômen, quase tocando a parede do tórax (Figura 4.21A). Se o quadril não flexionar completamente, poderá ser uma contratura fixa em flexão do quadril. Se curvar para frente, de modo que a coluna torácica se afaste da mesa de exame, ou curvar as costas acentuando a lordose lombar quando se abaixa a perna, deve-se também pensar em uma deformidade fixa em flexão, já que o arqueamento da coluna lombar, bem como a curvatura da coluna torácica, funcionam como mecanismos compensatórios, que facilitam abaixar o quadril contraído. A gravidade da contratura em flexão pode ser avaliada ao examinar-se o

paciente em visão lateral, estimando o ângulo formado entre a perna contralateral e a mesa de exame (Figura 4.21B). Para extensão do quadril (30°), o examinador fixa a pelve do paciente em decúbito ventral, colocando o braço por sobre a crista ilíaca e região inferior da coluna lombar, eleva a perna com sua mão livre por baixo da coxa (Figura 4.22A). Para testar a abdução (45°-50°), o examinador fixa a pelve do paciente em decúbito dorsal, colocando seu antebraço por sobre o abdômen e sua mão sobre a crista ilíaca anterossuperior e, em seguida, segura o tornozelo com a mão livre e abduz suavemente a perna o mais longe possível (Figura 4.22B). Para testar a adução (20°-30°), ainda fixando a pelve do paciente, o examinador segura o tornozelo e faz com que a perna cruze a linha média do corpo por sobre a extremidade oposta (Figura 4.22C). Para rotação interna (35°) e externa (45°), faz-se o exame tanto com o quadril fletido quanto estendido. Com os joelhos estendidos e em



**FIGURA 4.21** A. Normalmente, a flexão do quadril permite que o examinador leve a porção anterior da coxa ao encontro do abdômen, quase tocando a parede do tórax. B. Em caso do teste de Thomas positivo, o paciente não consegue realizar o movimento sem elevar o membro contralateral da mesa de exame.



**FIGURA 4.22** A. Testes de extensão. B. Abdução. C. Adução do quadril.





**FIGURA 4.23** A. Rotação externa. B. Rotação interna com o quadril estendido. C. Rotação do quadril em flexão.

decúbito dorsal, o examinador segura os tornozelos imediatamente acima dos maléolos e faz rotação interna e externa das pernas, utilizando-se da patela como guia para avaliar o alcance da movimentação (Figura 4.23). Para testar a rotação do quadril em flexão, pede-se ao paciente que se sente à borda da mesa de exame, com os quadris e joelhos fletidos a 90°, fixa-se o fêmur para impedir movimentos de lateralidade durante o exame e, em seguida, segurando-se a extremidade distal da tíbia, roda-se a perna interna e externamente (Figura 4.23C).

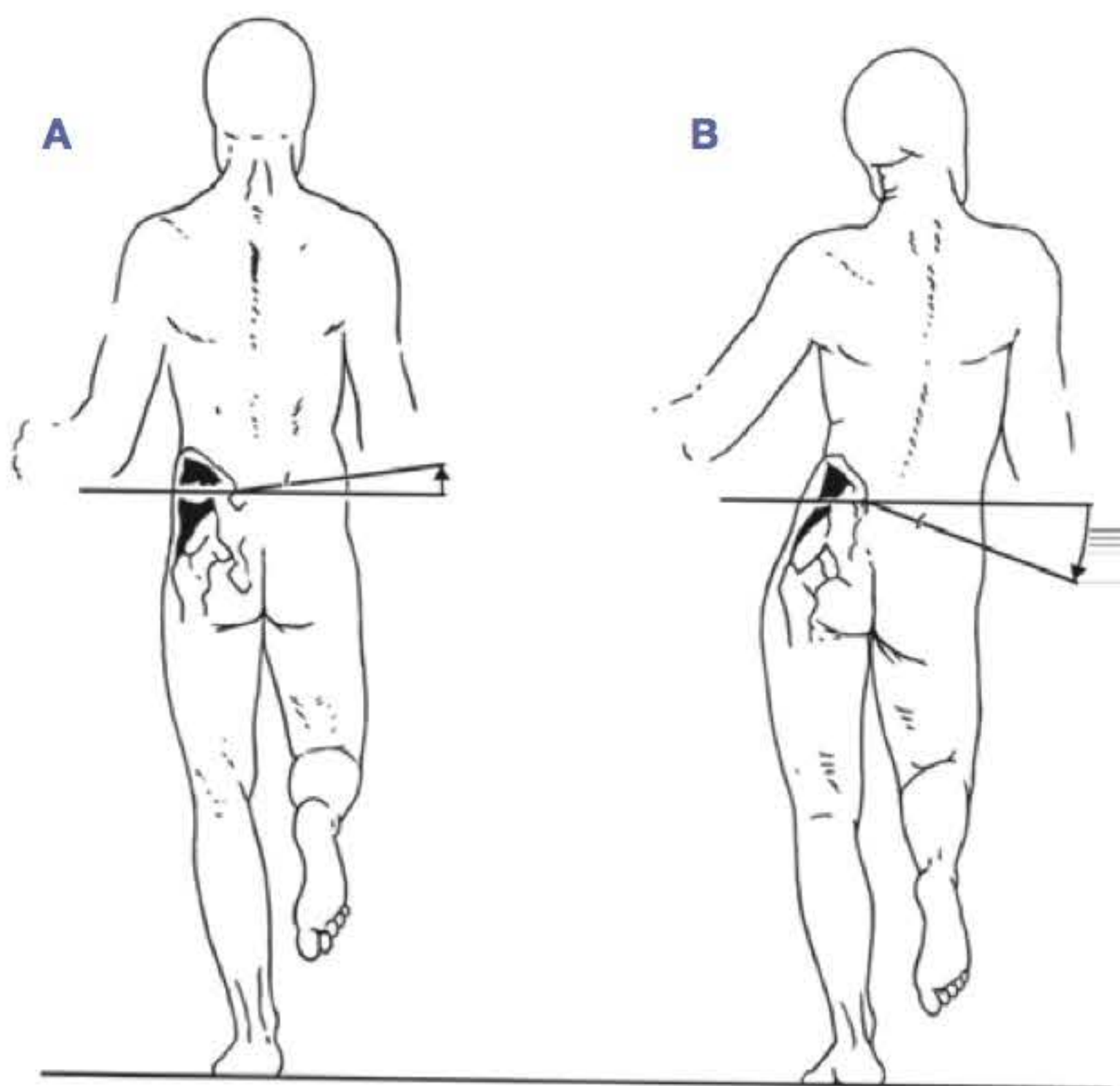
O teste de Trendelenburg se destina a avaliar a força do glúteo médio (Figura 4.24). O examinador se coloca às costas do paciente em posição ortostática, com apoio sobre ambas as pernas, quando normalmente as cristas ilíacas estarão niveladas. Pede-se então que o paciente se sustente em apenas uma das pernas. Se ele se mantiver ereto, o glúteo médio do lado que está sustentando o peso se contrairá assim que o paciente retirar o peso do chão, elevando a pelve do lado que não está sustentando peso. Esta elevação indica que o glúteo médio do lado que sustenta o peso está funcionando adequadamente (Trendelenburg ausente). No entanto, se a pelve do lado que não

está sustentando o peso permanece em sua posição ou se abaixa, o glúteo médio do lado oposto está hipotônico ou não funcionante (Trendelenburg presente). Numerosas patologias são capazes de enfraquecer o glúteo médio, como coxa vara, fratura de trocanter maior, luxação congênita de quadril, poliomielite e meningomielocle.

As bursites e as tendinites trocanterianas devem ser pesquisadas, sistematicamente, em todos os pacientes que se queixam de dor no quadril. Vários tendões se inserem no grande trocanter, sendo o glúteo médio o mais importante e forte, inserindo-se sobre a face externa do osso, separado por uma bolsa serosa. Sobre o glúteo médio, desliza o tensor da fáscia lata e o grande glúteo; e aqui também existe uma bolsa serosa que separa os dois planos musculares. Todas estas estruturas podem ser sede de processos inflamatórios com dor na face externa do quadril, podendo ser referida na virilha, irradiando-se para face postero-externa da coxa e perna, às vezes pela linha inguinal e face anterior da coxa, simulando uma artropatia do quadril ou uma neuralgia crural. Esta dor habitualmente aparece durante a noite, no curso de movimentos ou da pressão do decúbito lateral no lado acometido. Estes sintomas nem sempre são bem evidentes, podendo eventualmente ocorrer confusão diagnóstica entre coxopatia ou neuropatia do ciático. Nestes casos, a manobra de Lasègue é negativa e praticamente não há limitação dos movimentos do quadril. Os sinais clínicos de maior importância são: delimitação exata de um ponto doloroso na projeção do grande trocanter, através da pressão digital, e dor localizada na face lateral do quadril ao realizar ativamente a abdução contrarresistência.

Menos frequentemente, pode-se observar bursite da tuberosidade isquiática, que se caracteriza por processo inflamatório envolvendo bolsa que separa o glúteo máximo da tuberosidade isquiática subjacente, principalmente em pacientes que têm por hábito permanecer sentado por longo tempo em superfícies rígidas. A sintomatologia é caracterizada por dor à compressão da extremidade distal do ísquio, com irradiação pelos pontos ciáticos.

A bursite iliopectínea envolve a bolsa que se encontra entre o iliopsoas e o ligamento inguinal. Na maioria das vezes, a sintomatologia é caracterizada por dor localizada na região inguinal, com irradiação para o joelho, onde o paciente, na maioria das vezes, adota, ao deambular, passos curtos para evitar a hiperextensão do quadril. A dor é despertada realizando-se pressão imediatamente



**FIGURA 4.24** A. Trendelenburg ausente. B. Presente.



abaixo do ligamento inguinal, lateralmente ao pulso femoral, piorando também com hiperextensão do quadril.

No contexto das periartrites, incluem-se as tendinites, principalmente a dos adutores, que se apresentam clinicamente com dor interna à pressão sobre a junção miotendinosa. A tendinite dos isquioperoneiros em sua inserção isquiática é mais rara, apresentando-se com dor sobre o ísquio, e a flexão em sentido oposto da perna sobre a coxa.

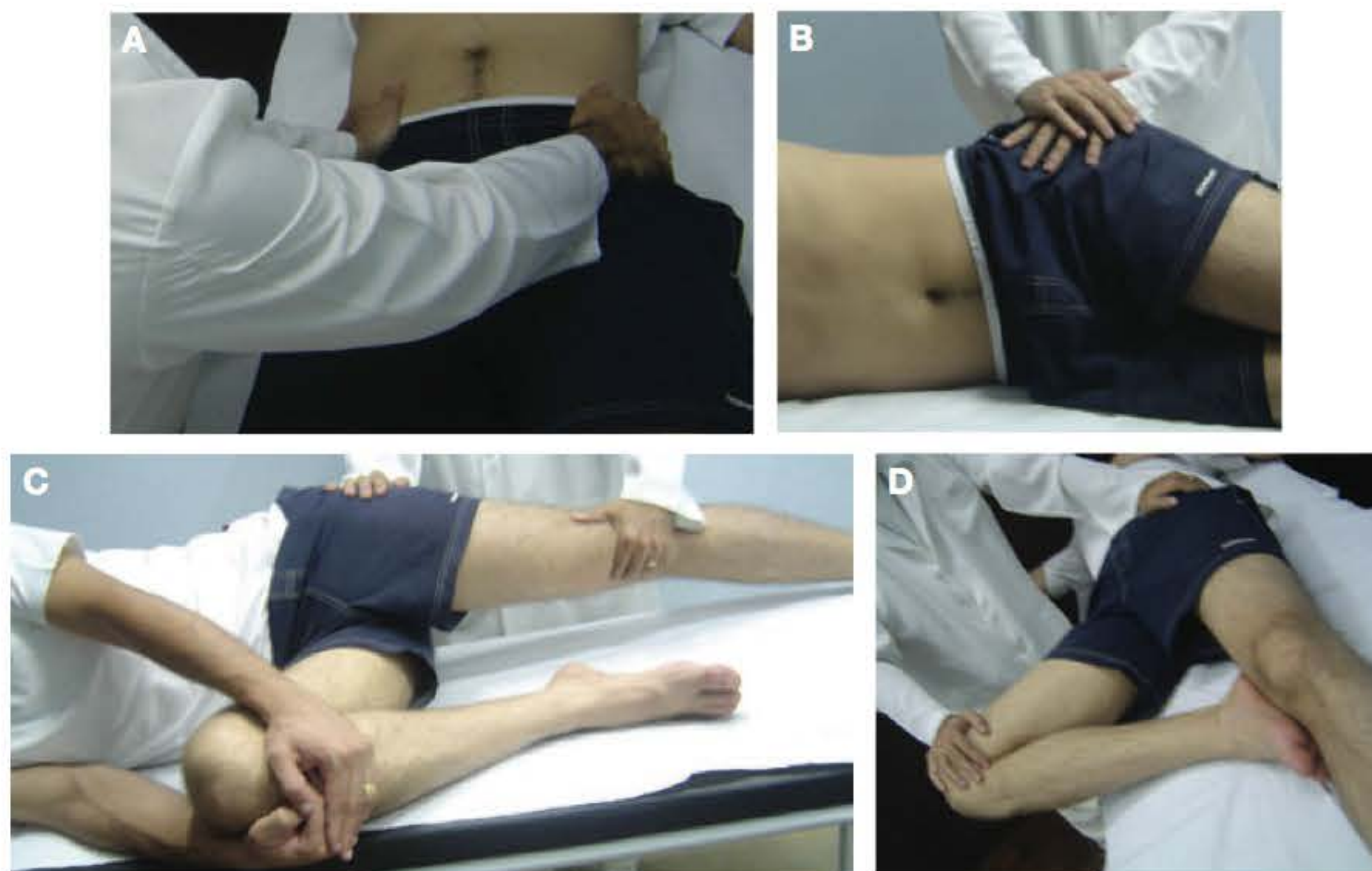
As doenças que envolvem as articulações sacroilíacas podem eventualmente manifestar quadro de dor posterior com irradiação para membro inferior, denominada pseudociática. Um comprometimento das articulações sacroilíacas pode ser observado quando o paciente refere dor nessas articulações ao se promover o afastamento dos ilíacos (manobra de Volkman – Figura 4.25A), a compressão de sacroilíacas (manobra de Lewin – Figura 4.25B). Na manobra de Mennel (Figura 4.25C), com o paciente em decúbito, pode-se estimular dor em sacroilíacas com o paciente em decúbito lateral, com o membro inferior fletido, provocando-se uma hiperabdução do membro contralateral ao decúbito. Na manobra de Patrick (Figura 4.25D), o examinador posiciona o pé do membro acometido junto ao joelho contralateral estendido, com o paciente em decúbito dorsal, e apoia uma das mãos sobre o joelho fletido, a fim de forçar o movimento da articulação sacroilíaca e desencadear a dor, sendo então o teste positivo.

## Joelho

O joelho é a maior articulação do sistema músculoesquelético e a mais susceptível às lesões traumáticas, sendo também frequentemente acometido nas artrites. É tida como a articulação mais propensa a se tornar sede de dor, por ser considerada estruturalmente instável e dependente do apoio ligamentoso e muscular. É estabilizada e ativada poderosamente por músculos que cruzam a articulação, de origem tanto acima do quadril quanto da diáfise do fêmur, para se inserir sobre as estruturas ósseas abaixo desta articulação.

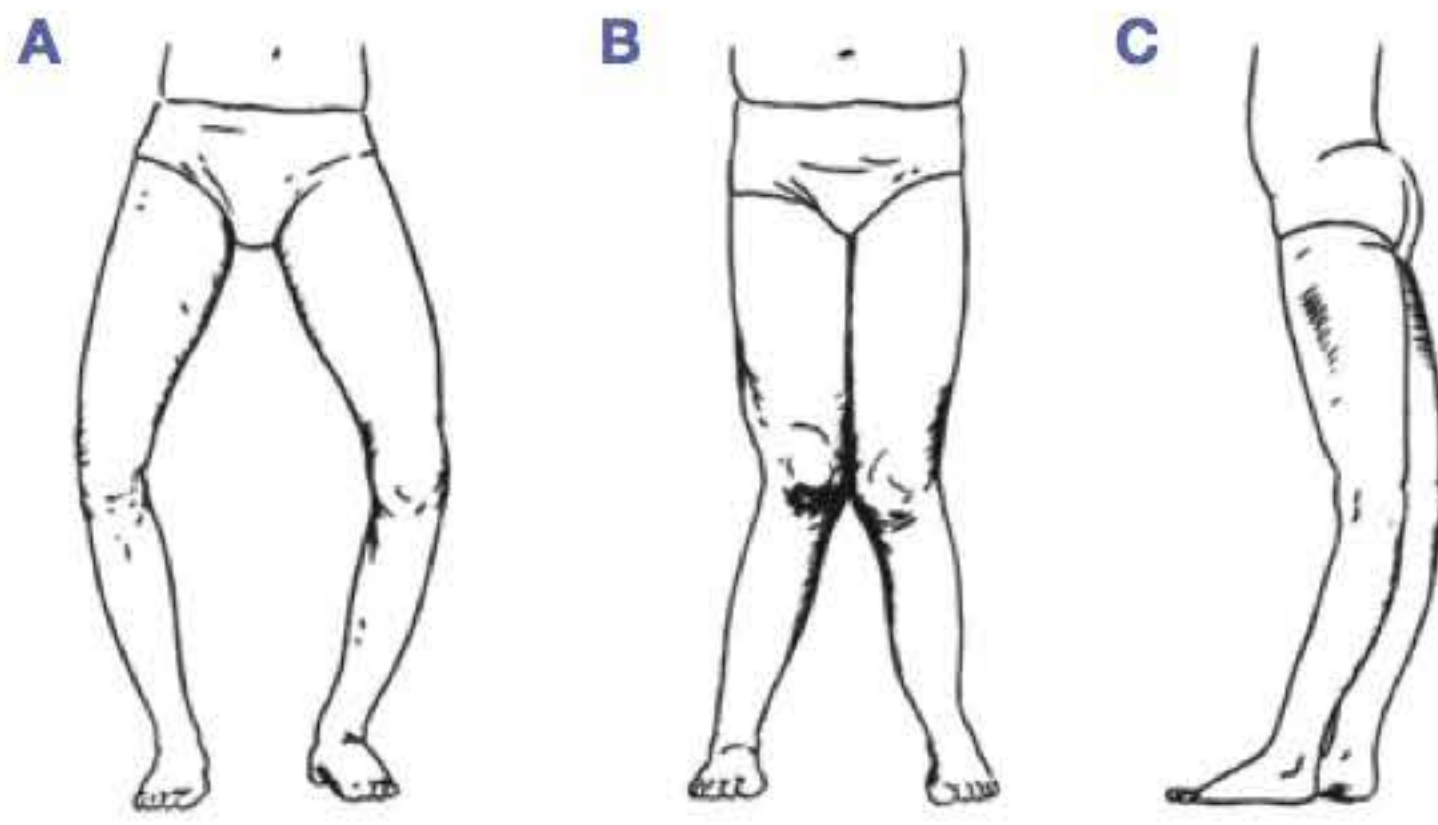
O exame começa pela marcha, se rítmica e uniforme ou se faz algum movimento para compensar uma rigidez articular. Segue-se a inspeção à procura de aumento de volume localizado, como nas bursites, ou generalizado, como nos derrames sinoviais e hemorragias intra-articulares. Observa-se a musculatura periarticular, principalmente o quadríceps, verificando assimetrias ou atrofia. As rótulas devem se encontrar no mesmo nível, podendo-se observar uma discreta angulação vara da tíbia em relação ao fêmur. As deformidades mais comuns são o excesso de angulação varo (Figura 4.26A) ou valgo (Figura 4.26B) do joelho. Em visão lateral, alguns pacientes podem apresentar deformidade em flexão do joelho, com dificuldade de retificá-lo, ou ainda em hiperextensão (joelho recurvado – Figura 4.26C).

A palpação pode ser realizada em posição sentada na borda da mesa ou em decúbito dorsal, com os joelhos fletidos a 90°. Com as mãos sobre a articulação do joelho, os dedos se curvando em torno da região poplíteia e o polegar na porção anterior do joelho, palpam-se as depressões laterais ao tendão infrapatelar que correspondem à linha articular entre o fêmur e a tíbia. Impulsionando os polegares inferiormente, observa-se o bordo superior do platô tibial, um dos pontos de inserção dos meniscos medial e lateral. O tendão infrapatelar pode ser palpável até se inserir no tubérculo tibial. Imediatamente medial ao tubérculo, acha-se a superfície subcutânea da tíbia, onde se localiza a inserção da pata anserina e sua bolsa. O tubérculo lateral é uma grande proeminência óssea localizada imediatamente abaixo do platô tibial lateral. Segue-se a palpação dos côndilos femorais. Partindo-se do côndilo femoral lateral, movendo-se o polegar lateral, inferiormente encontra-se a cabeça da fíbula, aproximadamente no mesmo nível que o tubérculo tibial. A patela deve ser palpada com o joelho em extensão. Palpe seu contorno e observe sua mobilidade sendo mais fácil desviar a patela medialmente que no sentido lateral. Pode-se realizar o teste de compressão empurrando a patela distalmente no interior do sulco troclear, pedindo em seguida ao paciente que contraia o músculo quadríceps, enquanto, ao mesmo tempo, o examinador palpa e impõe resistência à patela que se moverá sob seus dedos



**FIGURA 4.25** Avaliação de sacroilíacas. **A.** Manobras de Volkman. **B.** Lewin. **C.** Mennel. **D.** Patrick.



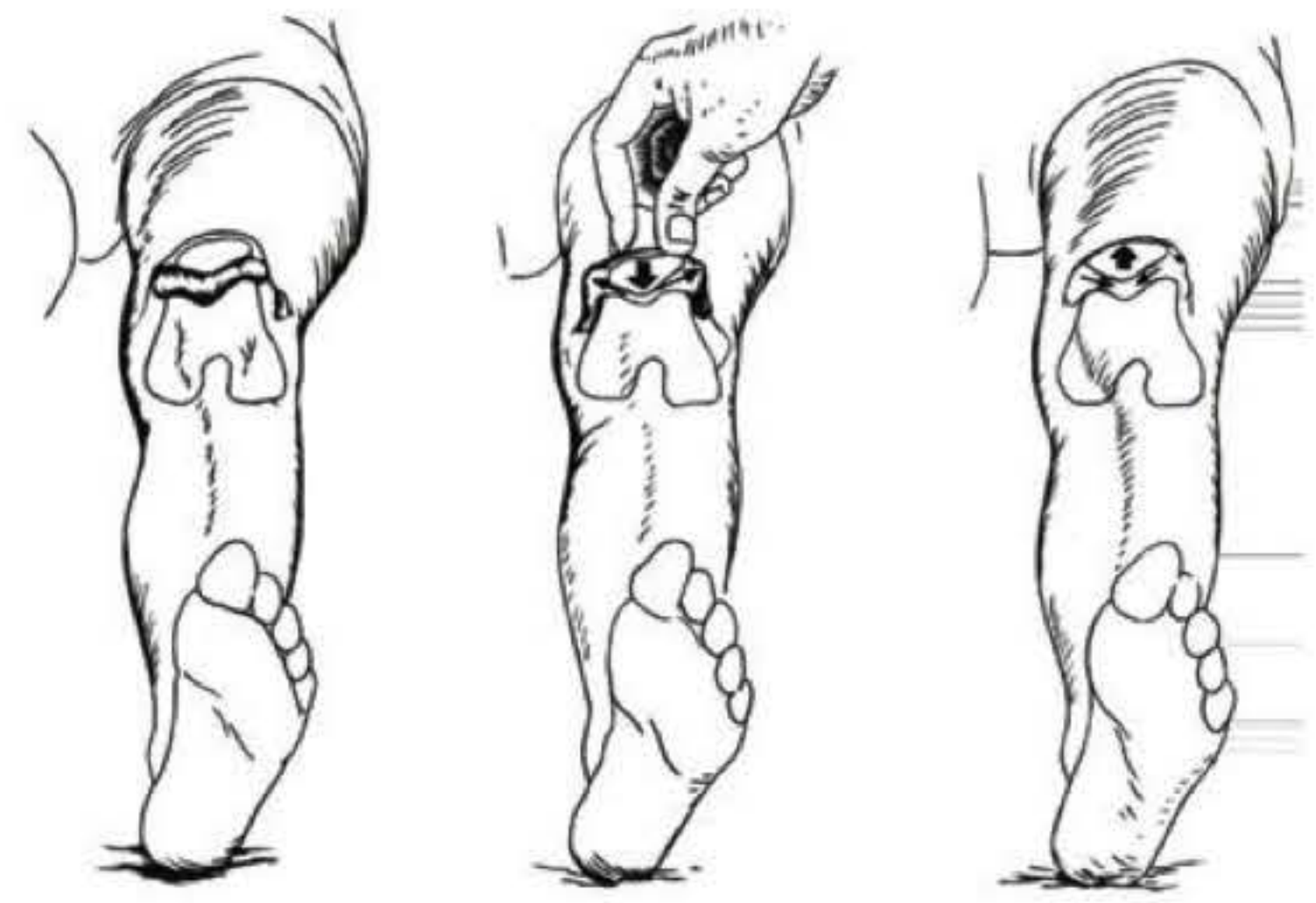


**FIGURA 4.26** A. Joelhos com desvio em varo. B. Valgo. C. Com hiperextensão.

com movimento ascendente e uniforme. Caso haja a presença de crepitação, que em geral corresponde à irregularidade de suas superfícies articulares, pode haver queixa de dor, sendo então o teste considerado positivo. Assim, há referência na história clínica de dor ao subir escadas e ao se levantar da cadeira, situações onde a superfície irregular da patela é forçada ao encontro do sulco troclear. Patologias como condromalácia da patela, defeitos osteocondrais ou alterações degenerativas no interior do sulco troclear podem precipitar esses sintomas. O teste de apreensão destina-se a determinar se a patela está propensa ao deslocamento lateral. Tenta-se deslocar a patela manualmente, pressionando-se o polegar de encontro à borda medial da patela, ao mesmo tempo em que se observa a face e as reações do paciente ao teste. Se a patela apresentar tendência a se deslocar, a expressão do paciente torna-se apreensiva (Figura 4.27). Na presença de grandes derrames, pode-se ter a condição chamada de patela flutuante, quando empurrada para o interior do sulco troclear e solta rapidamente, a grande quantidade do fluido forçada a ocupar as laterais da articulação em seguida retorna subitamente à sua posição primitiva, forçando a patela ao rechaço consequente (Figura 4.28). No caso de derrames menores, não há líquido suficiente para deslocar a patela. Para testar a presença do líquido, mantém-se a perna estendida e força-se a



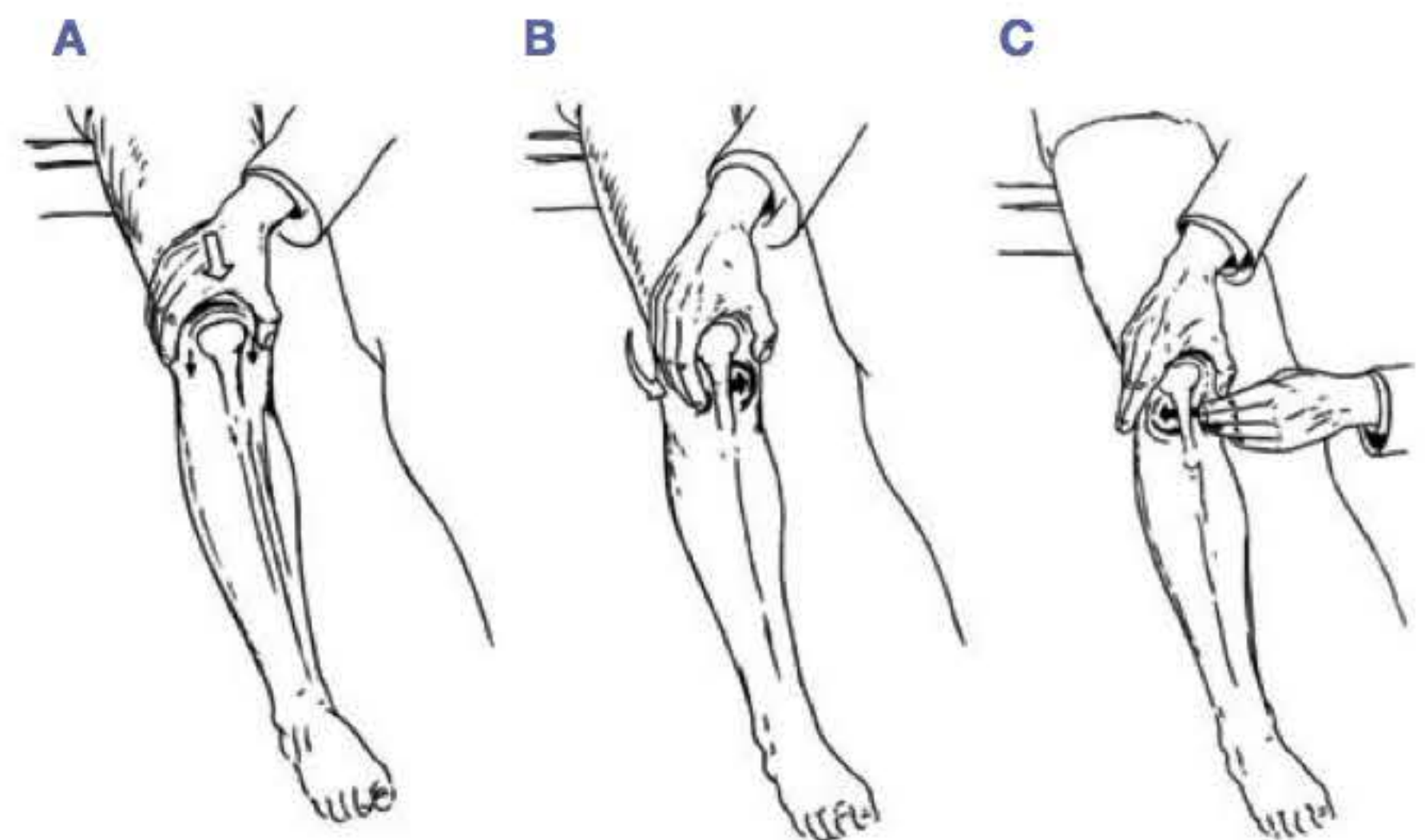
**FIGURA 4.27** Teste de apreensão para o deslocamento da patela: tenta-se deslocar medialmente a patela, observando-se a expressão apreensiva do paciente.



**FIGURA 4.28** Patela flutuante. Empurrando-se a patela para o interior do sulco troclear e soltando-a rapidamente, a grande quantidade do fluido forçada a ocupar as laterais da articulação em seguida retorna subitamente à sua posição primitiva, forçando-a a rechaçar.

passagem do líquido contido no espaço suprapatelar e na face lateral para a face medial do joelho. Quando o fluido estiver sendo forçado para a face medial, percute-se suavemente a articulação sobre o fluido, o qual atravessará o joelho, ocupando a face lateral da articulação (Figura 4.29). À percussão, o som é abafado, se comparado com o joelho homônimo se normal.

Na palpação do tubérculo tibial, onde se insere o tendão suprapatelar, investiga-se uma lesão de inserção, pedindo-se ao doente que tente levantar a perna em extensão, enquanto a mão do examinador opõe resistência a este movimento. Isto faz com que o quadríceps se contraia, tracionando o tendão e despertando a dor no seu ponto de inserção, em casos de osteocondrite dissecante, que acomete indivíduos jovens na síndrome de Osgood-Schlatter. Em caso de ruptura do tendão infrapatelar, este perde a tensão, tornando-se flácido e extremamente doloroso na área do tubérculo medial. O coxim adiposo, posterior ao tendão infrapatelar, pode também apresentar-se dolorido devido à sua hipertrofia ou contusão.



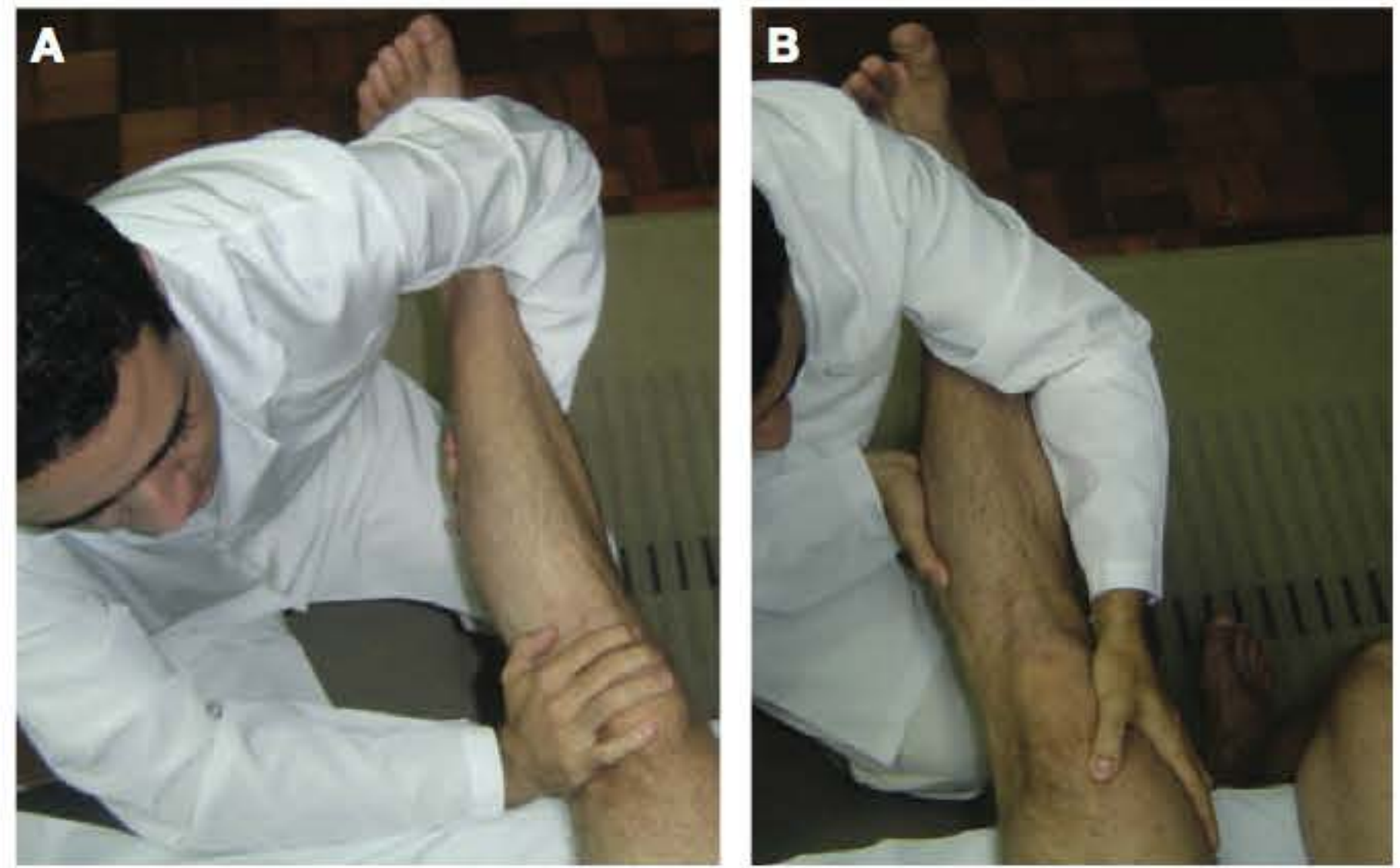
**FIGURA 4.29** Teste para derrames pequenos. Mantém-se a perna do paciente estendida e força-se a passagem do líquido contido no espaço suprapatelar (A) e na face lateral para a face medial do joelho (B); quando o fluido estiver sendo forçado para a face medial, percute-se a articulação sobre o fluido que atravessará o joelho, ocupando a face lateral da articulação (C).



A bursite é a doença mais comum ao redor do joelho. As bursas estão localizadas entre as estruturas ósseas e tendinosas, que oferecem aos movimentos um menor atrito, favorecendo o deslizamento. A bolsa infrapatelar superficial, situada à frente do tendão infrapatelar, pode inflamar-se em razão do ajoelhar excessivo, com dor à pressão local e na flexão do joelho; a bolsa pré-patelar, que recobre a porção anterior da patela, está sujeita a inflamação resultante da combinação do ajoelhar excessivo com a inclinação para a frente (joelho da empregada doméstica ou freira); a bolsa anserina, situada entre os tendões dos músculos sartório, grácil e semitendinoso e a face superomedial da tíbia, imediatamente medial ao tubérculo tibial, quando inflamada pode apresentar-se dolorida, com algum derrame ou espessamento, com dor principalmente ao subir escadas e deambular.

O joelho apresenta três movimentos básicos: flexão, extensão e rotação interna e externa. A extensão se realiza através do quadríceps e a flexão, pelos músculos tendinosos da coxa e da gravidade. A rotação interna e externa se fazem através das ações recíprocas do semimembranoso, semitendinoso, grácil e sartório na face medial e do bíceps crural na face lateral. Para testar a flexão ativa do joelho, pede-se ao paciente que fique de cócoras; para extensão, pede-se para sentar-se na borda da mesa de exame e estender o joelho completamente; para a rotação interna e externa, pede-se para rodar o pé em sentido medial e lateral. Para avaliar a flexão passiva (135°), examina-se o paciente em decúbito ventral (ou sentado à beira da mesa de exame com as pernas pendentes), e com uma mão no tornozelo e a outra mão na fossa poplíteia, flexiona-se o joelho ao máximo, avaliando a distância final entre o calcanhar e as nádegas; mantendo-se as mãos na mesma posição, testa-se a extensão do joelho (o arco de movimento, da extensão à flexão, deverá ser uniforme, e os joelhos se estenderão bilateralmente a pelo menos 0°, podendo alcançar alguns graus de hiperextensão); para testar a rotação, coloca-se uma das mãos na coxa do paciente, logo acima do joelho, tentando fixar o fêmur, segura-se o calcanhar com a mão livre e roda-se a tíbia.

A articulação do joelho deve sua estabilidade à cápsula articular, aos ligamentos colaterais e cruzados e aos músculos e tendões circunjacentes. As lesões dos ligamentos colaterais são frequentes naqueles pacientes expostos a traumatismos locais ou então que apresentam aumento de tensão ligamentar devido às deformidades articulares, como valgismo e varismo. A dor é de ritmo misto mecânico inflamatório na região lateral ou medial do joelho e pode ser despertada pela palpação local e pelas manobras de hiperextensão ligamentar, como ao segurar o tornozelo com uma das mãos, forçando-o lateralmente e, com a outra em torno dos joelhos, forçando-o medialmente na tentativa de aumentar a face medial do espaço interarticular (esforço em valgo – Figura 4.30A). Se houver alguma lacuna na linha articular medial, o ligamento colateral medial não está sustentando o joelho adequadamente. Quando o esforço exercido sobre a articulação lesada for extinto, poderá ser percebida a colisão da tíbia com o fêmur ao se fecharem. Para testar a estabilidade da face lateral do joelho, reverta a posição de suas mãos empurrando o joelho lateralmente e o tornozelo medialmente, tentando abrir a face lateral da articulação do joelho (esforço varo – Figura 4.30B), novamente procurando falha de enchimento. Como na face medial, a abertura aqui também poderá



**FIGURA 4.30** Testes para avaliação dos ligamentos colaterais, impondo-se um esforço em valgo sobre o joelho para avaliação de lesão medial (A) e em varo para lesão lateral (B).

ser visível e palpável. Após liberar a articulação do esforço, o fêmur e a tíbia retornarão às suas posições. Se os dedos forem muito curtos para envolver o joelho e palpar as linhas articulares, mantenha o pé do paciente fixo sob sua axila, de modo a ter as mãos livres para palpar a linha articular. Dessa forma, seu corpo atuará como uma alavanca sobre o pé, aplicando ao joelho esforços varo e valgo. A maioria das lesões ligamentares se dá no ligamento colateral medial, que é muito importante para a estabilidade desta articulação.

Os ligamentos cruzados, anterior e posterior, impedem o deslocamento anterior e posterior da tíbia e do fêmur. Testa-se a integridade do ligamento cruzado anterior com o paciente em decúbito dorsal, os joelhos fletidos a 90° e os pés sobre a mesa. O examinador se coloca no bordo da mesa de modo a fixar os pés, sentando-se sobre eles. Em seguida, envolve o joelho com ambas as mãos de forma que seus polegares superponham-se às linhas articular medial e lateral, e os outros dedos se apoiem na projeção da inserção dos tendões medial e lateral da coxa, puxando a tíbia em sua direção. Se ela deslizar de baixo do fêmur para a frente (sinal do deslocamento anterior positivo), o ligamento cruzado anterior deverá estar roto. Um pequeno grau de deslocamento anterior é normal, devendo este ser simétrico ao contralateral. Estando o sinal do deslocamento anterior presente, é importante repetir a manobra testando a perna do paciente em rotação interna e externa. A rotação externa da perna promove tensão na porção medial da cápsula articular. Normalmente nesta posição o movimento do fêmur e da tíbia para diante será menor, mesmo em vigência de ruptura do ligamento cruzado anterior. Contudo, se o movimento de deslocamento anterior permanecer igual, independentemente da perna rodar para fora ou manter-se em posição neutra, ambos os ligamentos cruzados, anterior e posterior (e possivelmente o ligamento colateral medial), devem estar lesados. A rotação interna provoca tensão nas estruturas da face posterolateral do joelho. Normalmente, deverá haver redução do movimento, quando a perna se desloca anteriormente, mesmo quando o ligamento cruzado anterior estiver roto. Se o alcance do deslocamento anterior da tíbia sobre o fêmur for o mesmo quando a perna se acha em posição neutra, tanto o ligamento cruzado anterior quanto à porção posterolateral da cápsula articular devem estar rompidos.





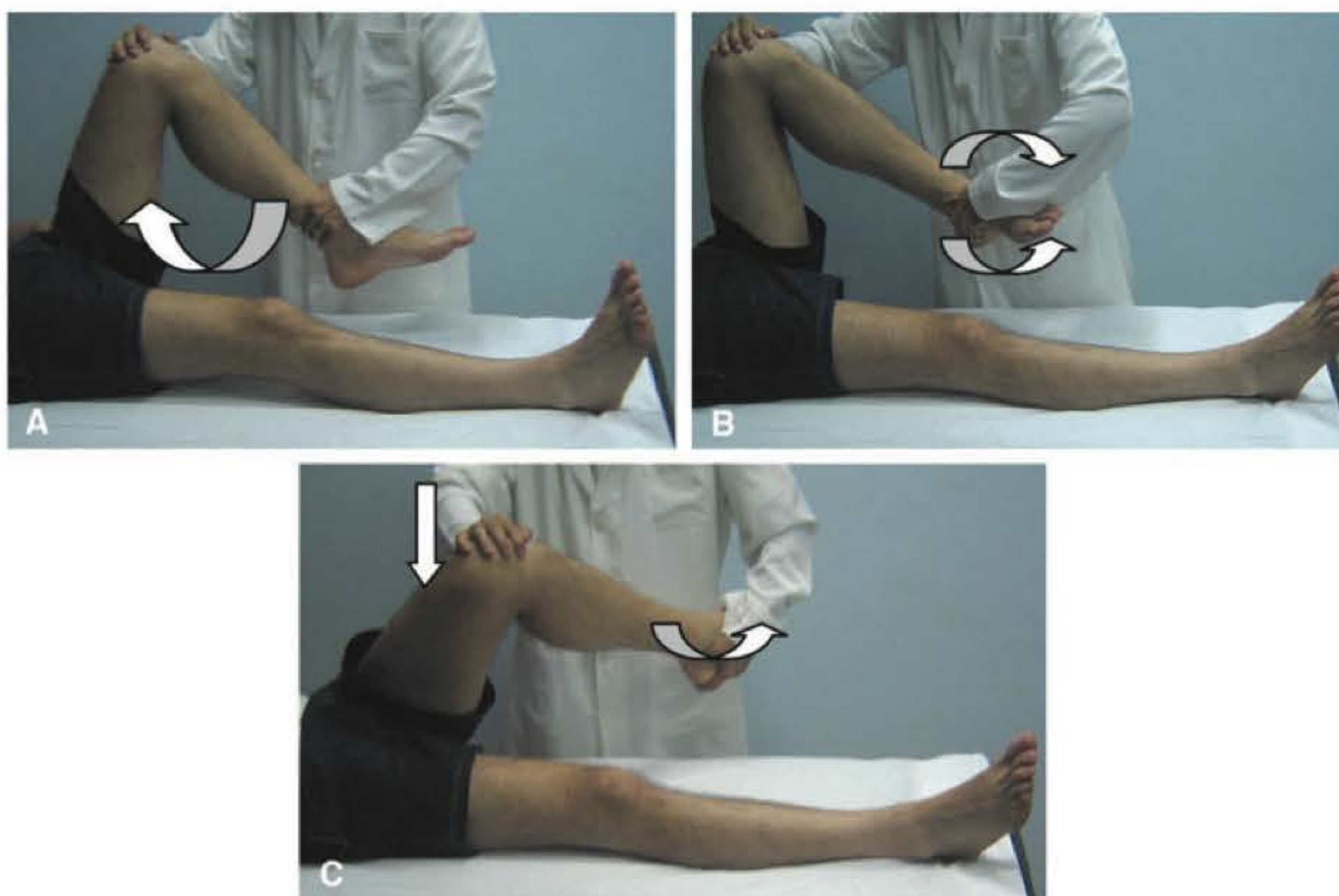
**FIGURA 4.31** Teste da Gaveta para lesão de ligamentos cruzados anterior e posterior. Com os pés fixados, o examinador puxa e empurra a perna, observando se existe deslocamento da tibia abaixo do fêmur.

O ligamento cruzado anterior pode estar roto associadamente a rupturas do ligamento colateral medial. Para testar o ligamento cruzado posterior, faz-se de maneira semelhante. O examinador se mantém na mesma posição, mas agora empurra a tibia para trás. Se houver deslocamento posterior, provavelmente o ligamento cruzado posterior estará lesado (sinal do deslocamento posterior presente). O sinal do deslocamento anterior é mais comum que o do deslocamento posterior, já que a incidência de lesão do ligamento cruzado anterior é muito maior que a do ligamento cruzado posterior. Os testes de estabilidade dos ligamentos cruzados, anterior e posterior, em geral são executados de maneira contínua (sinal da gaveta – Figura 4.31). Todos os

procedimentos devem ser realizados bilateralmente e os achados comparados.

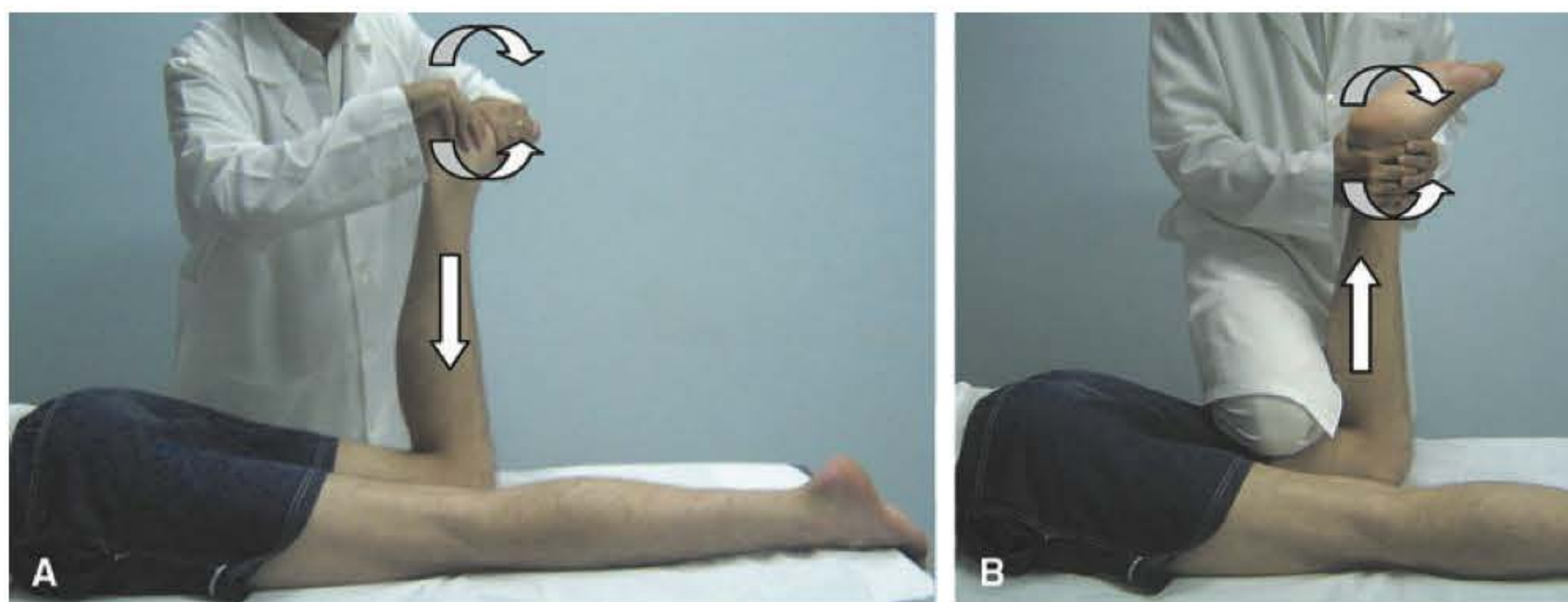
Os meniscos são estruturas fibrocartilaginosas que têm como função auxiliar a distribuição de pressão entre o fêmur e a tibia, facilitar a elasticidade dos movimentos articulares e auxiliar a lubrificação. Múltiplos são os fatores de lesão dessas estruturas, ocorrendo principalmente em atletas e indivíduos que aplicam sobrecarga de peso sobre o joelho, combinada com movimentos excessivos ou anormais, em flexão como em extensão. O menisco medial é em geral mais susceptível à agressão que o lateral. O quadro clínico é caracterizado por dor intensa, súbita, principalmente na região da linha interarticular, com limitação de movimentos e derrame articular logo nas primeiras horas. As lesões de menisco lateral em geral causam menos derrames do que as do medial, devido à menor inserção capsular periférica. Logo nas primeiras semanas, pode-se observar a atrofia do quadríceps, especialmente do vasto medial. Durante a flexão e extensão do joelho, a ruptura do menisco pode produzir um estalido audível ou palpável na região da linha articular.

As rupturas do menisco posterior são difíceis de ser identificadas. Para diagnosticá-las, foi desenvolvido o teste de Mc-Murray (Figura 4.32). Com o paciente em decúbito dorsal, as pernas em posição neutra, segura-se com uma das mãos o calcânhar e flexiona-se a perna completamente. Coloca-se a mão livre sobre a articulação do joelho, de modo que os dedos toquem a linha articular medial, e o polegar e a eminência tênar se apoiem sobre a linha articular lateral. Roda-se a perna interna e externamente, soltando a articulação do joelho e, em seguida, empurra-se a face lateral aplicando à face medial da articulação um esforço valgo, enquanto que concomitantemente a perna é rodada interna e externamente. Mantém-se o esforço valgo e a rotação externa; estende-se a perna lentamente, enquanto se palpa a linha articular medial. Caso esta manobra produza um



**FIGURA 4.32** Teste de McMurray para rupturas de menisco. **A.** Flexiona-se o joelho. **B.** Roda-se a tibia interna e externamente sobre o fêmur. **C.** Com a perna rodada externamente, impõe-se um esforço em valgo sobre o joelho e estende-se o joelho lentamente, atentando-se por estalido audível ou palpável.





**FIGURA 4.33** Teste de compressão (A) e de tração (B) de Apley, rodando-se interna e externamente o joelho e avaliando-se a queixa de dor em sua face interna e externa.

estalido audível ou palpável no interior da articulação, provavelmente haverá ruptura do menisco medial, que preferencialmente se dá na sua porção posterior.

O teste de compressão de Apley é outro procedimento para auxiliar no diagnóstico de ruptura de menisco (Figura 4.33). Com o paciente deitado em decúbito ventral e uma das pernas fletidas a 90°, o examinador apoia seu joelho sobre a face posterior da coxa do paciente, enquanto imobiliza o calcanhar com firmeza, visando a comprimir os meniscos lateral e medial, entre a tíbia e o fêmur. Em seguida, roda-se a tíbia interna e externamente; continua-se mantendo uma firme compressão. Caso a manobra provoque dor na face interna, indica provável lesão do menisco medial; na face externa, do menisco lateral. O teste de tração de Apley auxilia a distinguir entre os problemas de origem ligamentar e os causados por lesão dos meniscos. Este teste deve seguir o teste de compressão. O paciente permanece na mesma posição, com a estabilização da face posterior da coxa. Aplica-se uma tração à perna, enquanto roda-se a tíbia interna e externamente. Esta manobra reduz a pressão sobre o menisco, deslocando o esforço para as estruturas ligamentares medial e lateral. Se os ligamentos estiverem lesados, o paciente se queixará de dor; no entanto, se o menisco estiver roto, sem que haja qualquer lesão ligamentar, o paciente não acusará dor.

Menos frequentemente, encontram-se as rupturas musculares e tendinosas que podem ser suspeitas nos casos de dor aguda ou repentina, com sensação de estalido durante um esforço muscular violento, com incapacidade de realizar a continuação de certos movimentos definidos, aparecimento de uma deformidade no ventre do músculo ou tendão, com equimoses. O mais frequente é o rompimento do quadríceps, que em geral ocorre no ponto de fixação do tendão, na rótula ou na junção musculotendinosa. Outro evento relativamente comum é a ruptura parcial de um dos músculos da panturrilha, durante uma forte contração muscular. A dor pode se estender para o espaço poplíteo, agravando-se com a dorsiflexão do tornozelo. Menos frequente, a ruptura espontânea do tendão tibial posterior é caracterizada por dor à compressão e edema, atrás e abaixo do maléolo interno, com perda da estabilidade do pé. Associa-se na maioria das vezes ao pé plano. A síndrome do compartimento tibial anterior é caracterizada por necrose isquêmica, por um edema excessivo dos músculos envolvidos em uma bainha fascial muito estreita (em geral secundário a excesso de exercícios),

originando uma deficiência na circulação. Ao exame, observa-se acentuada debilidade do músculo afetado com edema e eritema local. Em alguns casos, pode existir perda da sensibilidade dos dois primeiros dedos do pé devido à compressão do perônio.

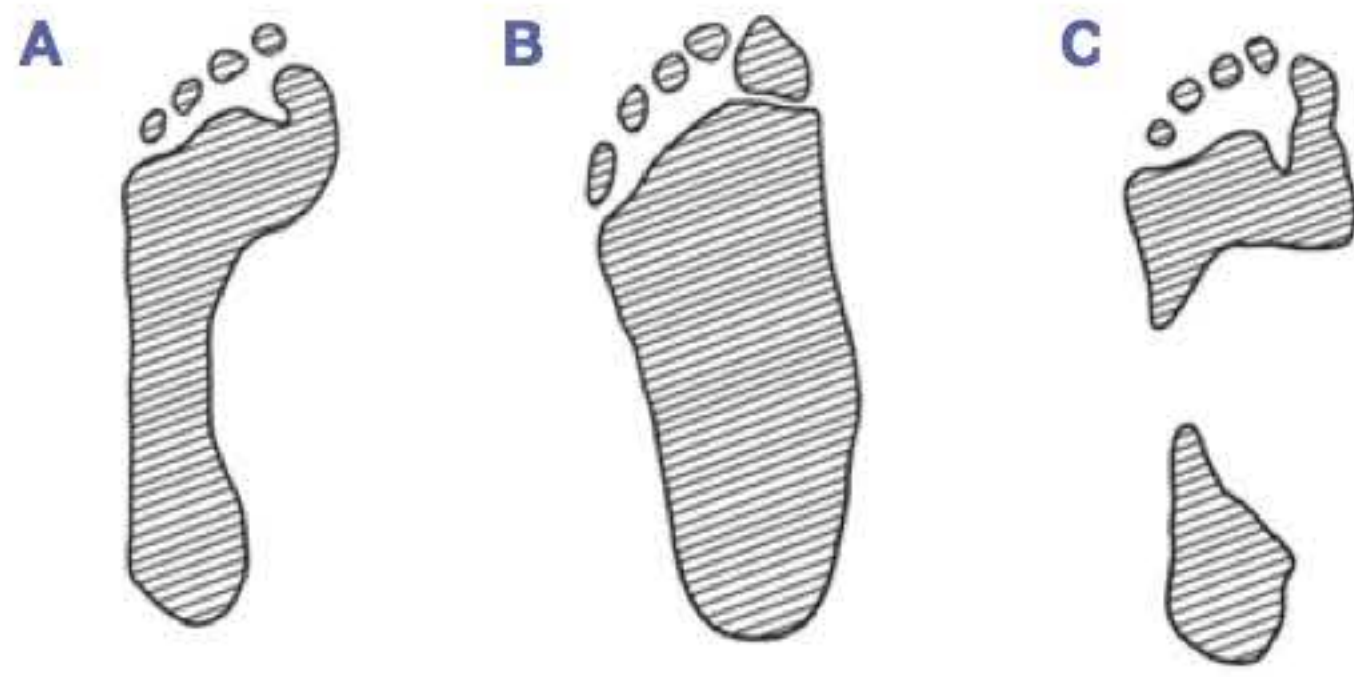
Os corpos livres intra-articulares surgem de fragmentos cartilaginosos, osteocartilaginosos pós-traumáticos da rótula, côndilo femoral, meniscos ou dos fragmentos desprendidos da osteocondrite dissecante. O quadro clínico é caracterizado por dor e imobilidade (trava) súbita e imediata da articulação, que na maioria das vezes se alivia com movimentos suaves de flexão ou extensão da articulação. Os sintomas são evidentes quando esses corpos livres se encontram entre as superfícies articulares (côndilo femorotibial) e praticamente assintomáticas quando se encontram em determinados compartimentos ou recessos intra-articulares. Ao exame articular, dependendo da localização do corpo livre, pode-se ter movimentos livres e indolores.

### Pés e tornozelos

O exame do pé começa pela avaliação de deformidades do calçado e anormalidades da marcha. Com os pés descalços, observa-se se os dedos são uniformes, aplanados e proporcionais. O dorso do pé é normalmente abaulado à custa do arco longitudinal medial, que se estende entre o primeiro metatarso e o calcâneo. Esse arco poderá ser anormalmente alto (pé cavo) ou ausente (pé plano). O pé plano tem repercussões que vão desde uma artrite traumática de tornozelos por eversão até o genuvalgismo e dor no segmento lombar por báscula da bacia para diante e do tronco para trás. Pelo contrário, o pé cavo é frequentemente seguido de dor no tendão de Aquiles e tuberosidade posterior do calcâneo, bem como no dorso do pé e região plantar média. Essas alterações podem ser melhor observadas pela pedigrafia (Figura 4.34). O tornozelo pode apresentar desvios em valgo e varo; a pele, alterações tróficas, como calosidades, edema ou ulcerações.

Na palpação dos pés, na sua face medial, observa-se a cabeça do primeiro metatarso e a primeira articulação metatarsofalangeana. Esta área é sede comum da deformidade do hálux em valgo (Figura 4.35A) e também de artrite por gota (podagra), com a formação de tofos. Seguindo-se posteriormente, localiza-se o primeiro metatarso cuneiforme, o tubérculo do navicular, a cabeça do tálus e o maléolo medial.





**FIGURA 4.34** A. Impressão plantar normal. B. Pé plano. C. Pé cavo.

No pé plano, a cabeça do tálus se desloca medialmente na direção plantar, tencionando o ligamento transversal e o músculo tibial posterior com a perda do arco longitudinal medial (Figura 4.35B). O tendão tibial posterior é palpável quando se inverte e flexiona o pé em direção plantar, logo atrás e abaixo do maléolo medial. O tendão do tibial anterior é saliente e palpável, pedindo-se para dorsifletir e inverter o pé. O tendão extensor longo do hálux situa-se lateralmente ao tibial anterior e se torna saliente quando da extensão do primeiro dedo. O extensor longo dos dedos divide-se em quatro partes, inserindo-se na base da falange distal dos quatro pododáctilos laterais, sendo palpável quando da extensão desses dedos. Na face lateral do pé, palpa-se a quinta articulação metatarsofalangeana, seguindo-se, posteriormente, o processo estilóide do metatarso, o sulco do osso cuboide, o calcâneo e finalmente o maléolo lateral. Os tendões peroneiros, breve e longo, passam imediatamente atrás do maléolo lateral, ao cruzarem a articulação do tornozelo, e são palpáveis, pedindo-se para everter e fletir o pé. Recobrando a face lateral da cabeça do quinto metatarso, há uma bolsa sujeita à inflamação, condição conhecida como joanete de alfaiate. Inserindo-se no calcâneo, os músculos gastrocnêmio e solear formam o tendão de Aquiles, que pode sediar tenossinovite e rupturas. É comum seu acometimento em doenças, como

síndrome de Reiter e EA. Ao seu redor, localizam-se a bolsa retrocalcaneana, entre a superfície tendínea anterior e o ângulo superoposterior do calcâneo, e a bolsa calcaneana, entre a inserção do tendão e a pele, que podem inflamar-se (bursite) – principalmente essa última.

Com a perna estendida e a sola do pé voltada ao examinador, examina-se a superfície plantar. A proeminência óssea na porção posterior do pé, recoberta por espesso coxim adiposo, é o tubérculo medial do calcâneo, de onde se origina a maioria dos músculos da superfície plantar. A presença de dor nessa região pode ser devido a esporão do calcâneo ou a bursite. A aponeurose plantar, que também se origina da tuberosidade medial, amplia-se ao longo da superfície plantar inserindo-se nas estruturas ligamentares próximas às cabeças dos primeiro e quinto metatarsos. Atua como viga de sustentação para o arco plantar longitudinal medial. Ela deve ser uniforme, sem nodulações. Pontos de sensibilidade são indicativos de fascite plantar, e nódulos podem indicar contratura de Dupuytren. Sobre a diáfise do primeiro metatarso e da articulação metatarsofalangeana, pode-se perceber os ossos sesamoides que aí repousam. Movendo-se os dedos lateralmente, palpa-se cada cabeça metatarsiana, colocando-se o polegar na superfície plantar e o indicador na superfície dorsal. O arco transversal da porção anterior do pé situa-se imediatamente atrás da cabeça dos metatarsos. Uma dor nessas cabeças pode significar uma carga excessiva local, que ocorre preferencialmente no segundo metatarso. Palpa-se também os tecidos moles, entre as cabeças de cada um dos metatarsos, procurando aumento de volume e dolorimento. É frequente o achado de neuroma doloroso no espaço compreendido pela segunda e terceira cabeças metatarsianas (neuroma de Morton).

Os dedos podem apresentar deformidades em garra (Figura 4.35C), com hiperextensão das articulações metatarsofalangeanas e flexão das articulações interfalangeanas distal e proximal, ou em martelo, com hiperextensão das articulações metatarsofalangeanas e interfalangeanas distais, além da flexão da articulação interfalangeana proximal (Figura 4.35D).



**FIGURA 4.35** A. Halux valgo. B. Desvio plantar e medial da cabeça do tálus. C. Dedos em garra. D. Dedos em martelo.

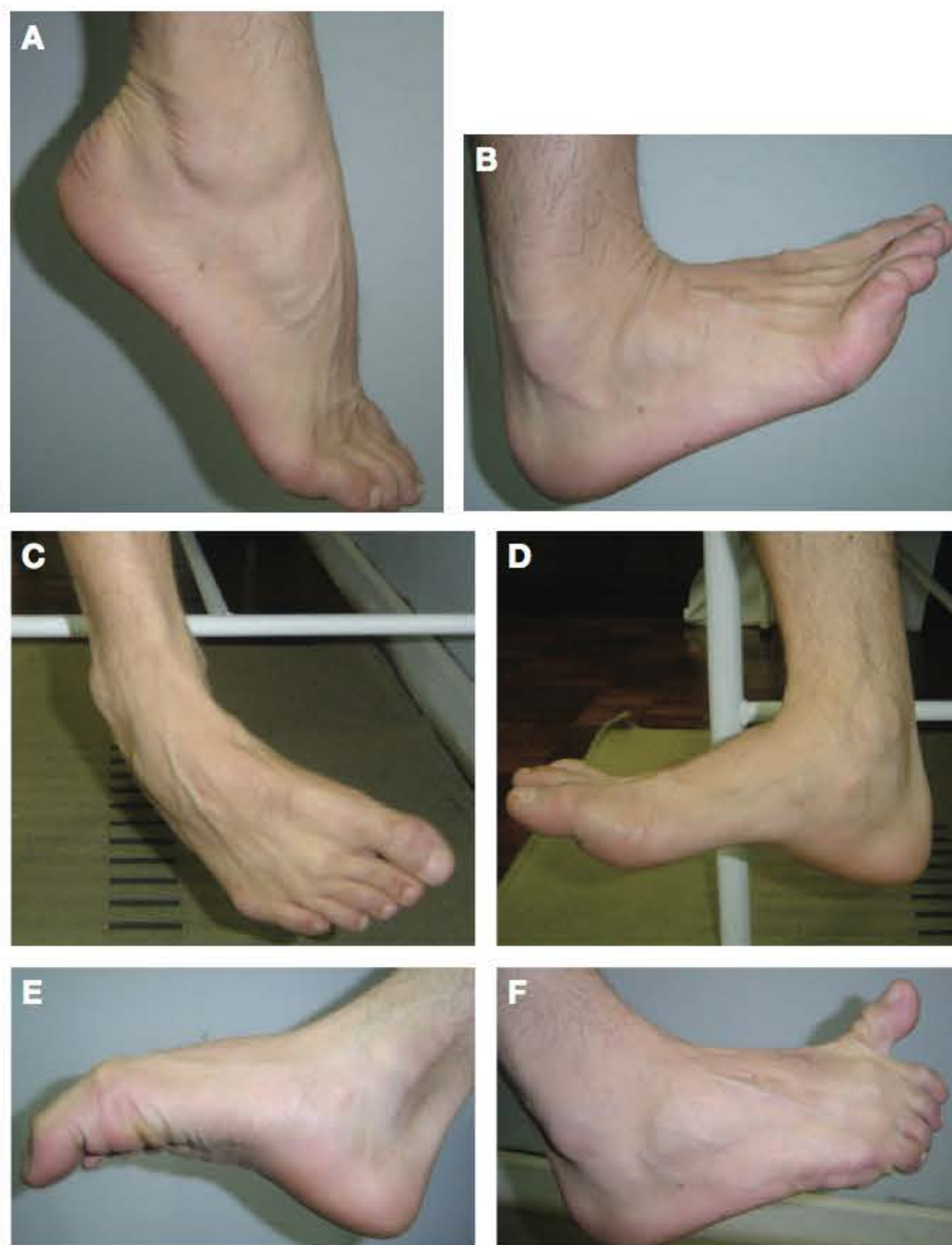


O tornozelo deve manter-se móvel, mas estável. As torções frequentemente lesam os ligamentos de suporte, levando à instabilidade, principalmente pelo esforço excessivo de inversão. O ligamento talofibular anterior é o mais frequentemente envolvido, resultando em dor no movimento forçado do pé em flexão plantar e inversão. Em caso de ruptura desse ligamento, ocorre instabilidade anterior, entre a tíbia e o talo, que é testada fixando-se uma das mãos na face anterior da extremidade anterior da tíbia e a outra segurando o calcâneo; em seguida, desloca-se o calcâneo e o talo anteriormente, enquanto empurra-se a tíbia em sentido posterior (Figura 4.36). Normalmente o ligamento talofibular anterior impede o movimento, mas caso este esteja comprometido, o talo deslizará anteriormente sob o encaixe do tornozelo. Para avaliar a instabilidade lateral do tornozelo, inverte-se o calcâneo e, caso o talo se solte e colida com o encaixe da articulação do tornozelo, existe ruptura do ligamento talofibular anterior e calcaneofibular.

Para testar a movimentação ativa de pé e tornozelo, pede-se ao paciente que ande na ponta dos dedos (flexão), sobre os calcanhares (dorsiflexão), sobre as bordas laterais do pé (inversão) e apoiando-se nas bordas mediais também (eversão). Na movimentação passiva, com o paciente sentado na mesa de exame, fixa-se a articulação subtalar, segurando o calcâneo e, em seguida, também a porção anterior do pé e empurrando-o como uma unidade para dorsiflexão ( $0^{\circ}$ - $20^{\circ}$ ) e flexão plantar ( $0^{\circ}$ - $50^{\circ}$ ). Em seguida, segurando-se o calcâneo, deve-se inverter e everter o pé ( $0^{\circ}$ - $5^{\circ}$ ). Testam-se os movimentos de adução ( $0^{\circ}$ - $20^{\circ}$ ) e abdução ( $0^{\circ}$ - $10^{\circ}$ ) fixando-se o calcanhar com uma mão e com a outra movendo a porção posterior do pé, medial e lateralmente. Para avaliar o movimento da primeira articulação metatarsofalangeana, fixa-se o pé e move-se a articulação em flexão ( $0^{\circ}$ - $45^{\circ}$ ) e extensão ( $0^{\circ}$ - $70^{\circ}/90^{\circ}$ ) (Figura 4.37). Todos os outros dedos devem ser avaliados quanto à flexão e extensão passiva, tanto na articulação metatarsofalangeana quanto nas interfalangeanas.



**FIGURA 4.36** Teste para avaliar a ruptura do ligamento talofibular.



**FIGURA 4.37** Movimentos do pé de flexão (A) e dorsiflexão (B), inversão (C) e eversão (D) e de flexão (E) e extensão (F) do hálux.

Para avaliação neurológica do pé, pede-se ao paciente que ande sobre os calcanhares, para testar as raízes L4 e L5, e nas pontas dos pés, para avaliar lesão da raiz de S1. A sensibilidade da extremidade distal e medial da perna, tornozelo e pé é suprida por L4, a face lateral da perna e dorso do pé por L5; e a face lateral do pé por S1. A ausência ou redução do reflexo aquileu reflete lesão de raiz S1. Pode-se testá-lo com o paciente sentado com as pernas pendentes, o pé submetido a uma leve dorsiflexão pelo examinador, com subsequente percussão com o martelo, provocando uma flexão plantar involuntária.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Calliet R. Doenças dos tecidos moles. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.
- Hoppenfeld S. Propedêutica ortopédica – Coluna e extremidades. Rio de Janeiro-São Paulo: Atheneu; 1997.
- Koopman JK. Arthritis and allied conditions. 13. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Samara AM. Reumatologia. São Paulo: Sarvier; 1985.



# O laboratório nas doenças reumáticas

Alessandra Dellavance

Neusa Pereira da Silva

Marcelo de Medeiros Pinheiro

Antônio José Lopes Ferrari

Luís Eduardo Coelho Andrade

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes baseia-se em critérios que incluem manifestações clínicas e alterações laboratoriais. Os exames laboratoriais auxiliam não só no diagnóstico como também no prognóstico e no seguimento de pacientes. Os exames mais solicitados na investigação das doenças reumáticas inflamatórias sistêmicas incluem pesquisa e identificação de autoanticorpos, dosagem do complemento total e frações, detecção de determinados antígenos de histocompatibilidade humana, e dosagem e caracterização de crioglobulinas. A investigação das doenças osteometabólicas e microcristalinas pode se beneficiar da determinação de alguns metabólitos específicos relevantes para a fisiopatologia dessas enfermidades. A finalidade deste capítulo é proporcionar uma visão geral dos aspectos práticos desses exames e da sua relevância para o clínico. Informações mais específicas sobre cada um deles podem ser encontradas em textos apropriados.

## PESQUISA DE AUTOANTICORPOS

Autoanticorpos são imunoglobulinas capazes de reconhecer antígenos presentes nas células e órgãos do próprio indivíduo. Várias doenças reumáticas autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES), síndrome de Sjögren (SSj), artrite reumatoide (AR), doença mista do tecido conjuntivo, polimiosite, síndrome antifosfolípide ou síndrome do anticorpo antifosfolípide e outras, caracterizam-se por apresentar autoanticorpos. Entretanto, é importante salientar que a presença de autoanticorpos por si só não implica doença autoimune.<sup>1,2</sup> Autoanticorpos circulantes podem ser encontrados em indivíduos com condições inflamatórias crônicas e mesmo em pessoas híginas.<sup>3-5</sup>

Quando se utilizam ensaios ultrasensíveis, observa-se que a maioria dos indivíduos apresenta autoanticorpos. Estes são

conhecidos como autoanticorpos naturais, que ocorrem em baixos títulos, apresentam baixa avidéz, são polirreativos e sua função ainda não está totalmente esclarecida.<sup>6,7</sup> Em contraste, os autoanticorpos presentes em condições patológicas têm especificidade restrita, ocorrem em títulos elevados e apresentam alta avidéz.<sup>8-11</sup> No laboratório clínico, os ensaios rotineiros são em geral ajustados para detecção destes últimos. Entretanto, uma vez que se trata de um fenômeno biológico, existe distribuição espectral nas características de expressão dos autoanticorpos naturais. Essa variabilidade explica, em parte, por que alguns indivíduos sadios apresentam positividade na pesquisa de autoanticorpos no laboratório clínico. Dessa forma, o encontro de um autoanticorpo genérico não é indício absoluto de doença e deve sempre ser interpretado dentro do contexto clínico específico.<sup>4,12</sup>

Convém lembrar que existem alguns tipos de autoanticorpos que apresentam associação bastante estrita com determinados estados patológicos e são denominados marcadores de doença, como, por exemplo, anticorpos anti-DNA nativo, antinucleossomo e anti-Sm, que são marcadores de LES. A ocorrência desses autoanticorpos em indivíduos híginos é extremamente improvável.<sup>13,14</sup>

É importante ressaltar que a maioria dos autoanticorpos pesquisados na rotina clínica não tem papel patogênico estabelecido, sendo principalmente úteis como auxílio diagnóstico e, algumas vezes, prognóstico, bem como na monitoração da enfermidade.

Existem testes para rastreamento de autoanticorpos e testes para a identificação de cada tipo de autoanticorpo, ou seja, para a determinação da especificidade do autoanticorpo. Um dos principais testes para rastreamento de autoanticorpos, e considerado padrão-ouro, é a pesquisa de anticorpos antinucleares (AAN), historicamente conhecido como pesquisa de fator antinúcleo (FAN) e, atualmente, pesquisa de autoanticorpos contra antígenos celulares por imunofluorescência indireta em células HEp-2 (FAN-HEp-2).<sup>15-17</sup>



Os testes para identificação da especificidade de autoanticorpos são realizados por outras técnicas, como imunodifusão dupla, contraímuno eletroforese, hemaglutinação passiva e ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

## ANTICORPOS ANTINÚCLEO

Anticorpos antinúcleo (AAN) ou fator antinúcleo (FAN) é a denominação histórica dada ao teste de imunofluorescência indireta (IFI) para a pesquisa de autoanticorpos. Entretanto, esse teste permite detectar também anticorpos que reagem com componentes presentes no nucléolo, na membrana nuclear, nas organelas citoplasmáticas e no aparelho mitótico. Por isso, ele é atualmente denominado pesquisa de autoanticorpos contra antígenos celulares (FAN-HEp-2).<sup>18</sup>

Ao longo do tempo, diversos substratos foram utilizados para o teste, havendo hoje uma padronização mundial para o uso das células HEp-2 (*American Type Culture Collection CCL-23* – linhagem contínua de células tumorais de origem humana). Esse teste traz três tipos básicos de informação. A primeira é a presença ou a ausência de autoanticorpos. A segunda, de caráter semiquantitativo, refere-se à concentração do autoanticorpo no soro. Essa informação é traduzida pelo título, que

representa a mais alta diluição do soro que ainda apresenta reação positiva. A terceira informação, embora muitas vezes pouco valorizada, é de grande relevância clínica: refere-se ao padrão de fluorescência. Sua importância reside no fato de que o padrão morfológico pode sugerir a presença de algumas especificidades de autoanticorpos. Dessa maneira, o padrão de fluorescência modula a relevância clínica de um teste de FAN-HEp-2 e sugere as próximas etapas da investigação laboratorial dos autoanticorpos envolvidos.<sup>19,20</sup>

É importante salientar que, na maior parte dos casos, o padrão de fluorescência não define a especificidade do autoanticorpo. Para essa definição são necessários os testes de identificação. Entretanto, a informação dada pelo padrão de fluorescência pode fornecer direcionamento para o raciocínio clínico e sugerir os próximos testes a serem executados. Por exemplo, um padrão nuclear homogêneo, com a placa cromossômica metafásica corada de forma homogênea, é sugestivo de anticorpos anti-DNA nativo ou antinucleossomo (Figura 5.1). Esse achado sugere determinado contexto patológico que deve ser esclarecido mediante pesquisa específica desses autoanticorpos. O mesmo ocorre com o padrão nuclear pontilhado grosso com a placa metafásica não corada (Figura 5.2), sugestivo de anticorpos anti-Sm ou anti-RNP.

**TABELA 5.1** Padrões de fluorescência nuclear: especificidades de autoanticorpos e associações clínicas

Padrão de IFI-ANA	Autoantígeno(s) associado(s)	Correlação clínica
Nuclear homogêneo	DNA nativo	LES
	DNA de hélice simples	Artrite juvenil idiopática; LES induzido por drogas e LES idiopático
	Histona (H1, H2A, H2B, H3 e H4)	LES idiopático; LES induzido por drogas; AR; síndrome de Felty; artrite juvenil idiopática; esclerose sistêmica; cirrose biliar primária; hepatite autoimune
	Nucleossomo	LES
Nuclear pontilhado fino	SS-B/La	Síndrome de Sjögren; LES; LES neonatal
	SS-A/Ro	Síndrome de Sjögren; LES; LES cutâneo; LES neonatal; AR; miosite e esclerose sistêmica; polimiosite
Nuclear pontilhado grosso	Sm	LES
	U1-RNP (22, 34 e 70kDa)	DMTC; LES; esclerose sistêmica
Nuclear pontilhado grosso reticulado	Ribonucleoproteínas heterogêneas (hnRNP)	LES; DMTC; outras doenças reumáticas; doenças inflamatórias crônicas e mesmo indivíduos hígidos
Membrana nuclear	Lâminas, lâmina B, gp210	Doenças reumáticas autoimunes; hepatopatias; doenças virais e também indivíduos hígidos
Raros pontos nucleares	p80 colina (80kDa)	Síndrome de Sjögren; doenças inflamatórias; indivíduos hígidos
Múltiplos pontos nucleares	Sp100	CBP
Nuclear pleomórfico	Antígenos de célula em proliferação PCNA (34kDa), CENP-F (340kDa)	LES; condições neoplásicas
Centromérico	Proteínas associadas ao centrômero (CENP-A de 17kDa, CENP-B de 80kDa e CENP-C de 140kDa)	CREST; esclerose sistêmica; CBP

AR: artrite reumatoide; CBP: cirrose biliar primária; CREST: acrônimo das principais características clínicas de uma variação da esclerodermia (calcinose, fenômeno de Raynaud, distúrbios da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia); DMTC: doença mista do tecido conectivo; LES: lúpus eritematoso sistêmico.



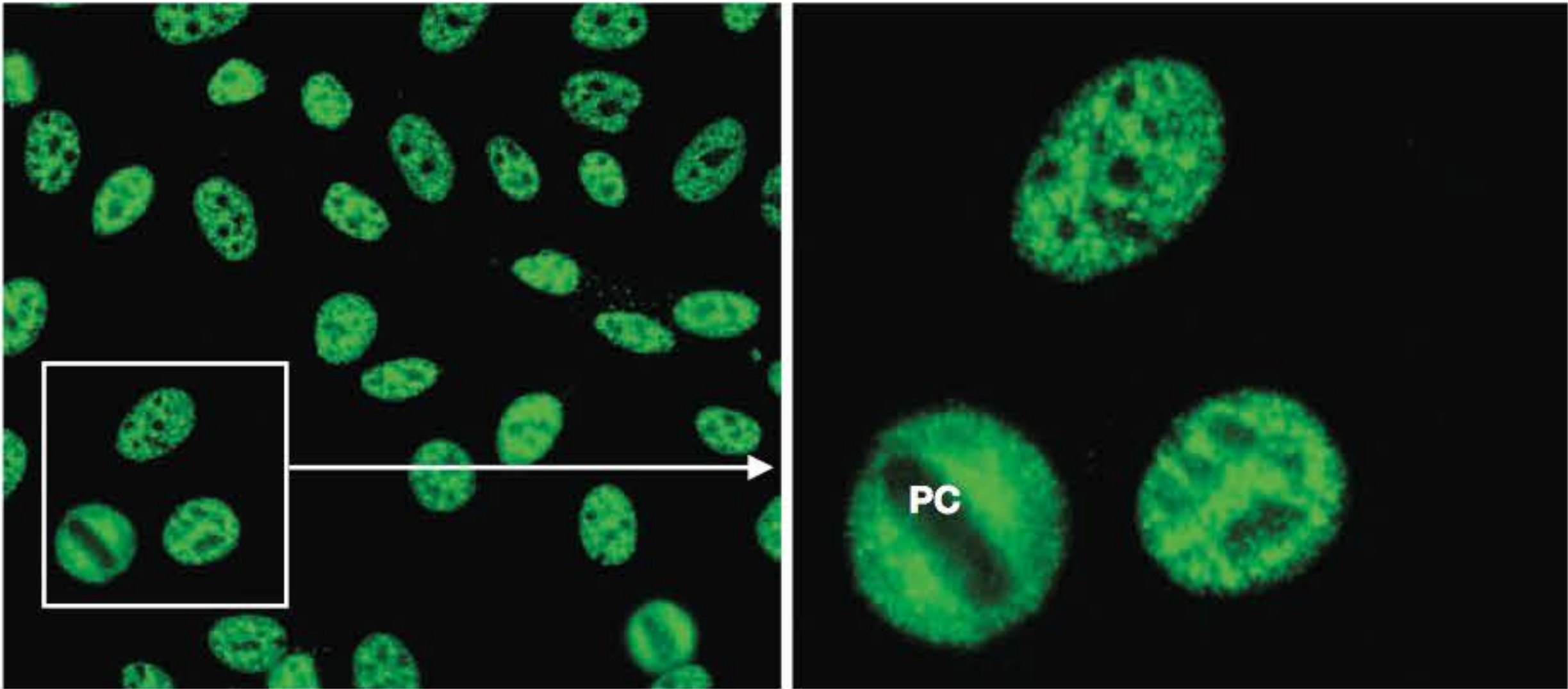
**TABELA 5.2** Padrões de fluorescência nucleolar/citoplasmática: especificidades de autoanticorpos e associações clínicas

Padrão de IFI-ANA	Autoantígeno(s) associado(s)	Correlação clínica
Nucleolar	Fibrilarina (34 kDa; nucleolar grumoso puro)	Esclerose sistêmica
	PM/Scl (20-110kDa; nuclear homogêneo e nucleolar pontilhado fino)	Polimiosite/Esclerose sistêmica; polimiosite/dermatomiosite, esclerose sistêmica
	RNA polimerase I (10-220 kDa; nucleolar pontilhado e pontos isolados na placa metafásica)	Esclerose sistêmica
	Scl-70 (70 e 86 kDa; nuclear e nucleolar pontilhado fino, pontos fluorescentes na placa cromossômica e citoplasma pontilhado reticulado)	Esclerose sistêmica, esclerodermia limitada, esclerodermia difusa
Citoplasmático pontilhado fino denso, com fraca coloração do nucléolo	Proteína P ribossomal	LES, hepatite autoimune
Citoplasmático pontilhado reticulado	Antígenos mitocondriais	CBP

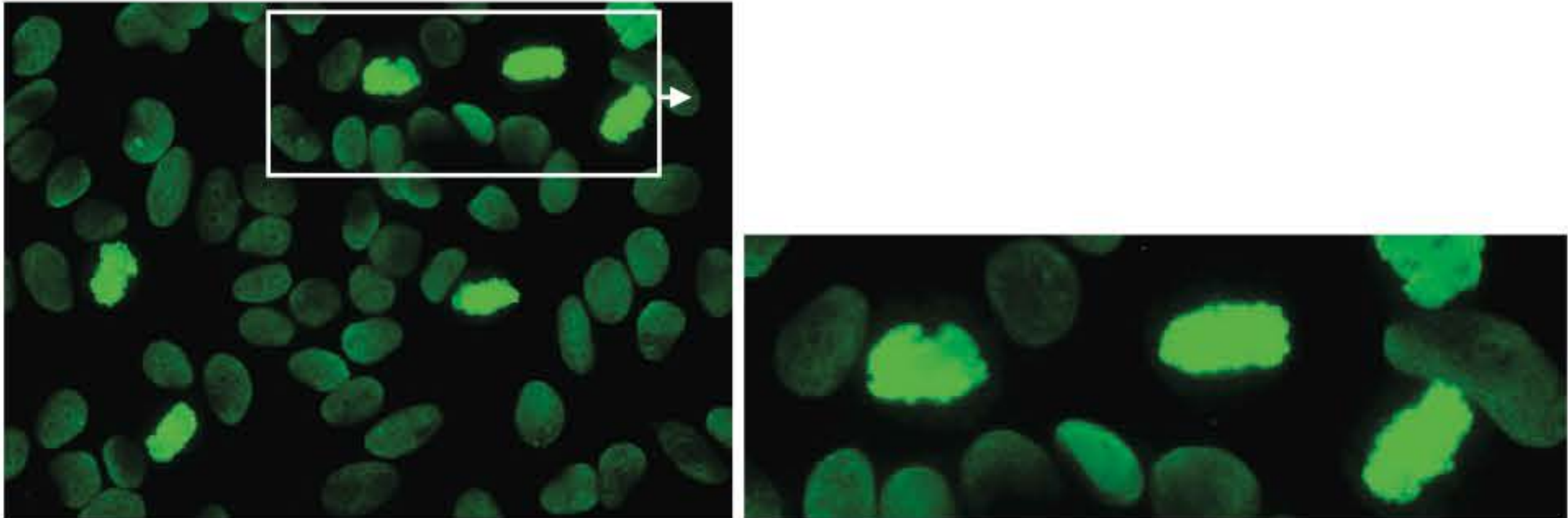
CBP: cirrose biliar primária; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Por outro lado, o padrão nuclear pontilhado fino denso (Figura 5.3), mesmo quando em altos títulos, sugere autoanticorpos sem contexto clínico específico, que frequentemente estão presentes em indivíduos hígidos ou com condições não relacionadas à autoimunidade.<sup>3,21</sup> O mesmo acontece com o padrão

nuclear pontilhado fino simples (Figura 5.4). Outros, ainda, têm seu significado modulado pelo título. Assim, o padrão citoplasmático pontilhado polar (Golgi; Figura 5.5) usualmente não tem significado clínico quando em baixos títulos, mas pode estar associado a doenças autoimunes quando em altos títulos.

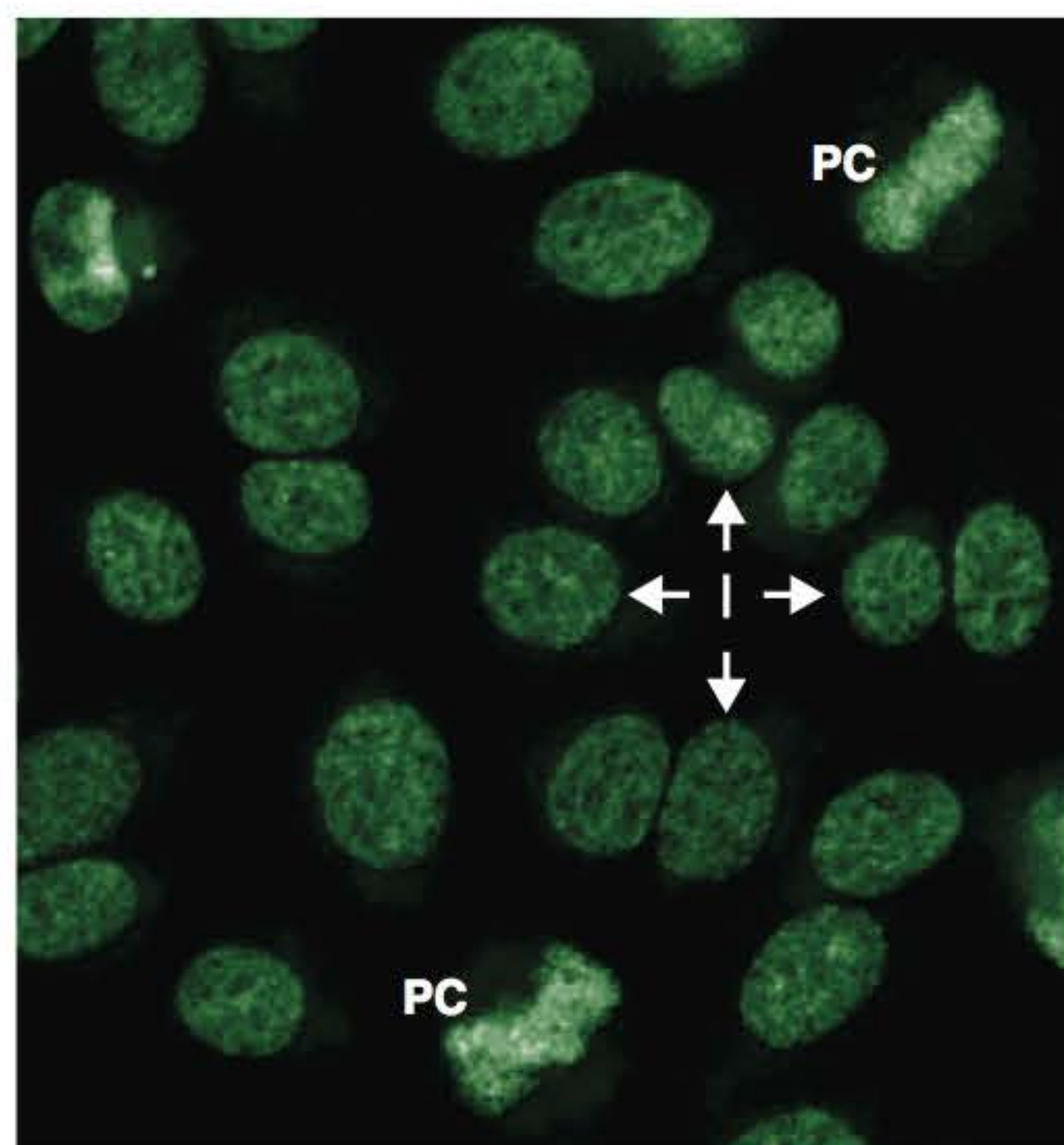


**FIGURA 5.1** Imunofluorescência indireta em células HEp-2 mostrando padrão nuclear homogêneo cuja característica é a placa cromossômica (PC) corada de forma homogênea e intensa em células em anáfase e prófase (P). Esse padrão está usualmente associado a anticorpos anti-DNA nativo, antinucleossomo ou anti-histona. Entretanto, a especificidade do autoanticorpo deve ser confirmada por teste específico.



**FIGURA 5.2** Imunofluorescência indireta em células HEp-2 exibindo padrão nuclear pontilhado grosso com placa cromossômica (PC) de células em metáfase não corada. Esse padrão está usualmente associado a anticorpos anti-Sm ou anti-U1-RNP. Entretanto, a especificidade do autoanticorpo deve ser confirmada por teste específico.



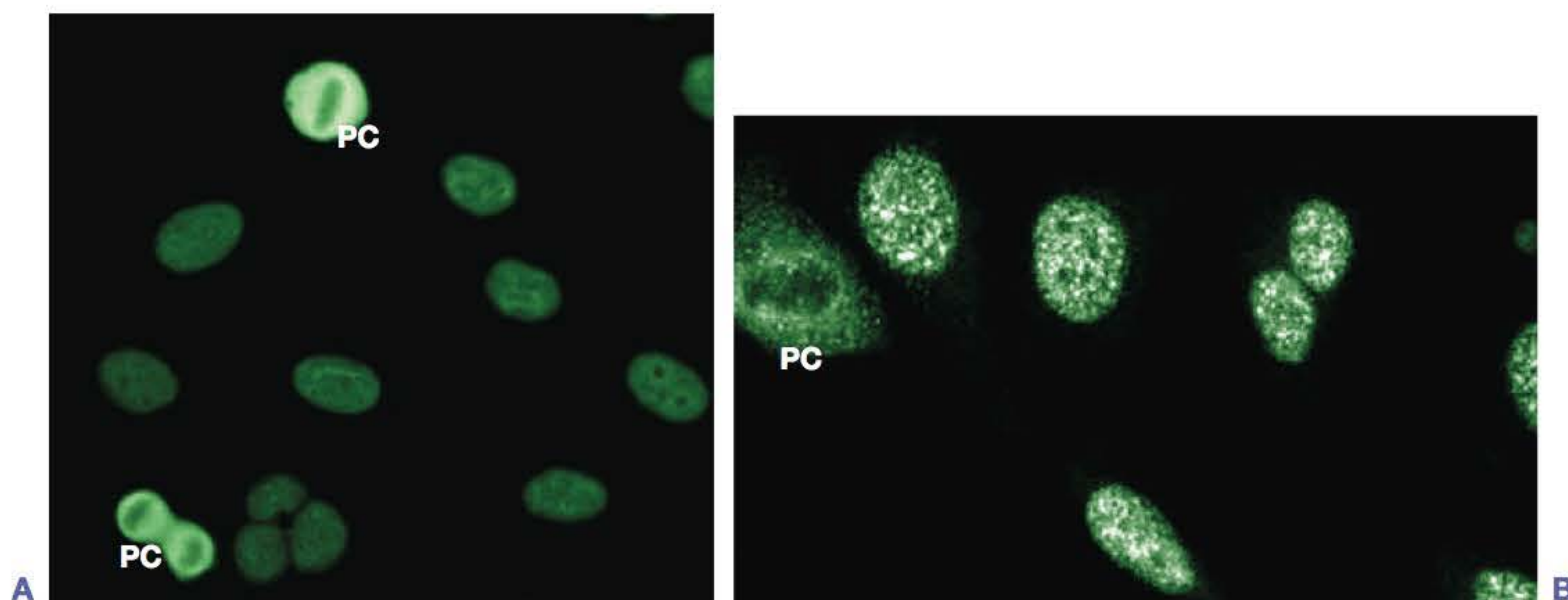


**FIGURA 5.3** Imunofluorescência indireta em células HEp-2 mostrando padrão nuclear pontilhado fino denso cuja característica é a placa cromossômica (PC) corada com o mesmo padrão que as células em interfase (I). Esse padrão está usualmente associado a anticorpos anti-LEDGF/p75. Entretanto, a especificidade do auto-anticorpo deve ser confirmada por teste específico.

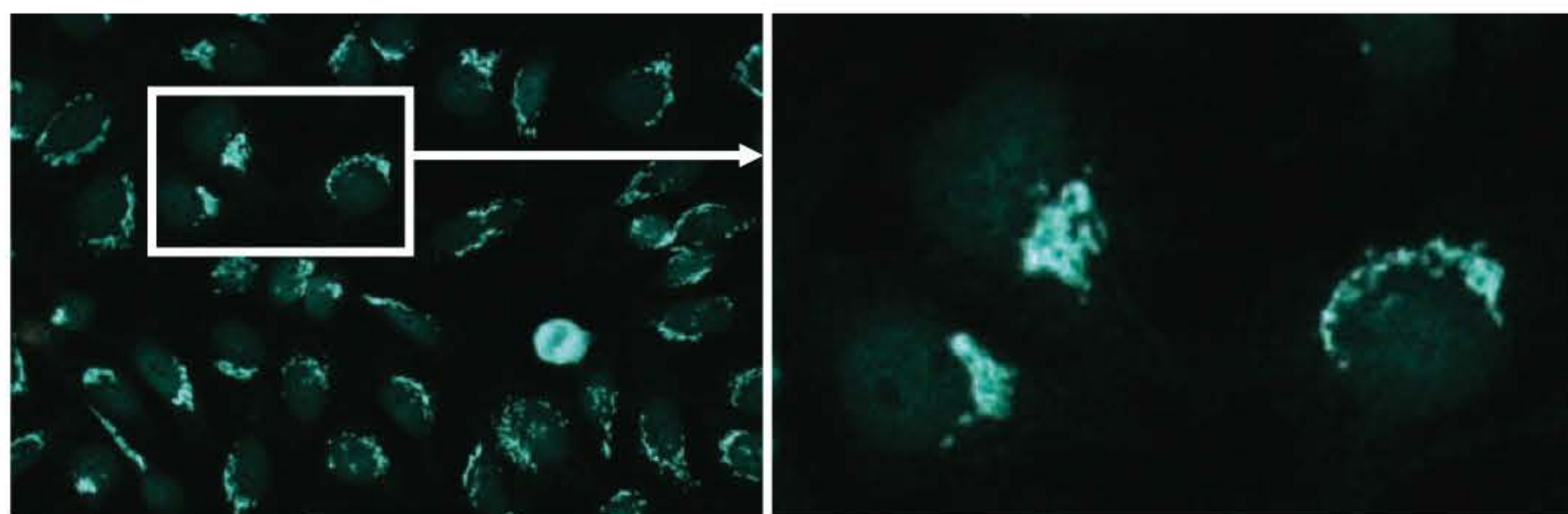
Um elemento importante para a interpretação do padrão do FAN-HEp-2 é a análise da placa cromossômica metafásica, pois os autoantígenos se distribuem diferentemente durante a mitose. Na placa metafásica estão situados apenas os cromossomos compostos de cromatina (DNA e histona) e proteínas agregadas à cromatina. Vários autoantígenos de interesse em reumatologia estão firmemente ligados aos cromossomos, como histonas, Scl-70, DFS-75, NOR-90 e RNA polimerase I, além do próprio DNA. Outros estão associados ao RNA (mas não ao DNA ou à cromatina), como, por exemplo, Sm, U1-RNA, SS-A/Ro, SS-B/La e Jo-1. Assim, anticorpos contra antígenos do primeiro grupo deverão corar a placa metafásica, cada um com seu padrão específico, enquanto anticorpos contra o segundo grupo não deverão corá-la.

É importante salientar que os anticorpos antinúcleo são encontrados não só na maioria das condições reumáticas autoimunes, mas também em diversas condições inflamatórias crônicas, neoplasias e mesmo em indivíduos hígidos (Tabela 5.3).

No LES não tratado e em atividade, a pesquisa de AAN é positiva em 99% dos pacientes, fato muito importante, pois a ausência de anticorpos antinúcleo é um forte argumento contra o diagnóstico dessa doença. A frequência de positividade para AAN em indivíduos hígidos varia conforme a técnica utilizada



**FIGURA 5.4** Imunofluorescência indireta em células HEp-2. Exibindo: **A.** Padrão nuclear pontilhado fino simples com placa cromossômica (PC) de células em metáfase não corada sem significado clínico evidente. **B.** Padrão nuclear pontilhado fino com placa cromossômica (PC) de células em metáfase corada associado à presença de autoanticorpos anti-SS-A/Ro.



**FIGURA 5.5** Imunofluorescência indireta em células HEp-2 exibindo padrão citoplasmático pontilhado polar compatível com anticorpos antiaparelho de Golgi. Em baixos títulos, esses anticorpos não têm significado clínico evidente. Em títulos altos, podem estar associados a síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes, embora possam ser encontrados também em indivíduos sem evidência aparente de doença autoimune.



**TABELA 5.3** Frequência de teste de FAN-HEp-2 positivo em diversas enfermidades e condições

Enfermidade	Frequência (%)
Lúpus discoide	10-40
Lúpus eritematoso sistêmico	> 95
Lúpus induzido por drogas	40-50
Esclerose sistêmica	80-90
Artrite reumatoide	50-60
Artrite reumatoide juvenil	15-40
Doença de Felty	90-95
Síndrome de Sjögren primária	> 90
Síndrome de Sjögren secundária	50-70
Dermatomiosite/polimiosite	30-50
Cirrose biliar primária	80-90
Infecções crônicas	10-50
Neoplasias	20-30
Indivíduos saudáveis	5-13
Indivíduos saudáveis parentes em 1º grau de LES	25-50

e a população em estudo. Tan *et al.* encontraram frequência de 33% para o título de 1:40, 13% para o título de 1:80 e 3% para o título de 1:160.<sup>22</sup>

Em indivíduos saudáveis, na cidade de São Paulo, foi encontrada frequência de 12,8% para crianças e adolescentes entre 1-20 anos,<sup>23</sup> 8,8% para adultos acima de 65 anos, 6,7% para adultos abaixo dos 65 anos<sup>24</sup> e 22,6% entre 500 doadores de sangue no Hemocentro de São Paulo.<sup>25</sup> Mais recentemente, foi verificada frequência de 12,9% para doadores de sangue em nosso país.<sup>3</sup> Esses dados enfatizam a baixa especificidade de um resultado de FAN-HEp-2 positivo *per se* e denotam a necessidade do uso judicioso do teste, bem como da interpretação integrada do título e do padrão de fluorescência.

Indivíduos saudáveis FAN-HEp-2 positivos usualmente apresentam títulos baixos ou moderados, embora ocasionalmente possam ser vistos títulos altos. Alguns padrões de fluorescência – como padrão nuclear pontilhado fino denso, padrão citoplasmático pontilhado polar (aparelho de Golgi), padrão de pontos nucleares isolados (menos de 10/núcleo) e diversos padrões citoplasmáticos lineares – aparecem indiscriminadamente em pacientes com doenças autoimunes, portadores de outras condições mórbidas e mesmo em indivíduos normais. Outros padrões, como o nuclear pontilhado grosso e o nuclear homogêneo, guardam associação mais estreita com condições autoimunes e dificilmente são observados em indivíduos saudáveis.<sup>3</sup>

Todas essas considerações enfatizam a máxima de que um exame laboratorial deve ser valorizado apenas dentro do contexto clínico. O teste de FAN-HEp-2 e mesmo os autoanticorpos específicos não fazem diagnóstico por si, necessitando de contrapartida clínica coerente.

Quanto ao título de FAN-HEp-2, a maior parte dos laboratórios utiliza a diluição inicial de 1:80 para triagem, valor que pode variar para mais ou menos, de acordo com o tipo de microscópio, a intensidade de iluminação e outras particularidades técnicas. Títulos de 1:80 e 1:160 são considerados baixos, e aqueles acima de 1:640, altos. Títulos altos de FAN-HEp-2 são usualmente observados em pacientes com alguma forma de doença autoimune, mas há indivíduos sem doença aparente que podem apresentar títulos altos. Da mesma forma, títulos baixos são frequentemente associados a indivíduos sem doença autoimune, mas podem ser também encontrados em pacientes com doenças reumáticas sistêmicas. Portanto, o título do FAN-HEp-2 é um parâmetro relativo na avaliação do seu significado clínico. Os títulos de FAN-HEp-2 podem variar ao longo dos meses, mas não guardam necessariamente correlação com o grau de atividade da doença. O padrão de fluorescência também pode mudar ao longo do tempo, o que representa uma mudança no perfil de autoanticorpos apresentados pelo paciente.

### ANTICORPOS ANTI-DNA NATIVO

Anticorpos anti-DNA nativo são encontrados quase exclusivamente em pacientes com LES, sendo considerados marcadores diagnósticos dessa doença. Ocorrem em maior frequência e em títulos mais altos no LES com glomerulonefrite proliferativa em atividade, em frequência intermediária no LES em atividade sem comprometimento renal, e em baixa frequência no LES fora de atividade. São, portanto, considerados também marcadores de atividade de doença.<sup>26</sup>

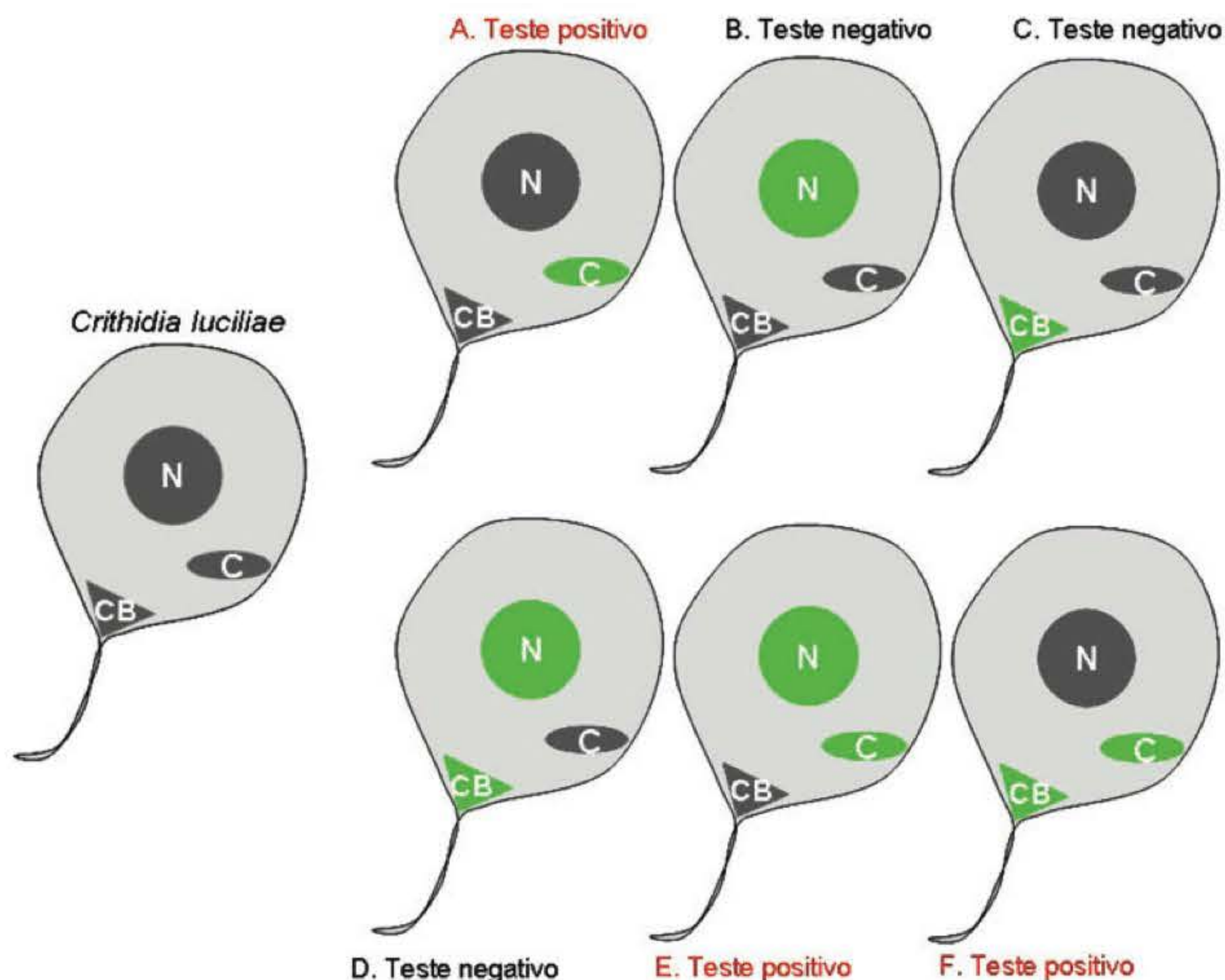
Sua detecção é usualmente feita por IFI empregando o protozoário *Crithidia luciliae* como substrato (Figura 5.6) e por ELISA. Menos comumente utiliza-se a hemaglutinação ou a imunoprecipitação (teste de Farr).<sup>27</sup>

O teste de IFI em *Crithidia* tem menor sensibilidade, mas grande especificidade para o diagnóstico de LES. Já o teste de ELISA, que permite detecção de anticorpos de menor avidade, tem maior sensibilidade em detrimento da especificidade. Pela técnica de ELISA, pode-se alcançar 1-10% de positividade em outras doenças reumáticas autoimunes, geralmente em baixos títulos.

### ANTICORPOS ANTINUCLEOSSOMO

Esses autoanticorpos reconhecem epítomos supramoleculares da cromatina formados por DNA nativo e histonas não H1. Aparentemente correspondem aos anticorpos antigamente detectados pela técnica das células LE. Hoje em dia, são pesquisados pela técnica de ELISA, com preparações purificadas de nucleossomos, agregando as vantagens de maior sensibilidade e menor possibilidade dos erros metodológicos inerentes à técnica das células LE. Os anticorpos antinucleossomo parecem ser específicos do LES, especialmente quando em títulos moderados ou altos, e têm sensibilidade de cerca de 70%. Podem estar presentes nos casos de LES em que não há anticorpos anti-DNA. Tem-se demonstrado que os anticorpos antinucleossomo surgem precocemente na evolução do LES. Alguns autores têm encontrado correlação entre os títulos de anticorpos antinucleossomo e atividade da doença.<sup>28</sup>





**FIGURA 5.6** Representação esquemática do protozoário *Crithidia luciliae* utilizado como substrato para a pesquisa de autoanticorpos anti-DNA nativo. N: núcleo; C: cinetoplasto; CB: corpúsculo basal. **A, E e F** apresentam reação positiva para a pesquisa de autoanticorpos anti-DNA nativo caracterizada pela fluorescência observada no cinetoplasto; **B, C e D** apresentam reação negativa para a pesquisa de autoanticorpos anti-DNA nativo caracterizada pela fluorescência observada em estruturas distintas no cinetoplasto.

### ANTICORPOS CONTRA ANTÍGENOS NUCLEARES EXTRAÍVEIS (ANTI-ENA)

Vários antígenos presentes nas células podem ser extraídos a partir de tecidos homogeneizados em soluções salinas. Os ENA são, na verdade, antígenos celulares extraíveis, e não apenas antígenos nucleares. Inicialmente, a denominação ENA referia-se apenas aos antígenos Sm e RNP. Entretanto, vários outros autoantígenos foram posteriormente identificados nos extratos salinos celulares, podendo, portanto, ser considerados ENAs *lato sensu*. Tradicionalmente, os anticorpos contra ENAs têm sido pesquisados por imunodifusão dupla e contraímunoeletroforese. Essa plataforma metodológica baseia-se na formação de linhas de precipitação pela reação dos autoanticorpos presentes no soro do paciente com os ENAs presentes em uma fonte de antígenos. As linhas obtidas com o soro do paciente são comparadas com linhas obtidas com soros-padrão, de especificidade conhecida (anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl-70 e anti-Jo-1). A continuidade entre as linhas de precipitação do soro-padrão e do soro-teste representa identidade de anticorpos nos respectivos soros, enquanto o cruzamento das duas linhas representa diferentes especificidades nos dois soros. Esse princípio é utilizado para determinação da especificidade do autoanticorpo em uma amostra desconhecida.

Alguns dos autoanticorpos identificados pela pesquisa de anti-ENA apresentam associação clínica suficientemente restrita para serem considerados marcadores diagnósticos. É o caso dos

anticorpos anti-Sm, que ocorrem especificamente no LES, com frequência de 10-15% em indivíduos caucasóides e 30-40% em negros. Da mesma forma, anticorpos anti-Jo-1 e anti-Scl-70 têm associação clínica estreita com polimiosite e esclerose sistêmica, respectivamente. Por outro lado, os anticorpos anti-U1-RNP podem aparecer no LES e na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), enquanto os anticorpos anti-SS-A/Ro são encontrados em uma gama mais ampla de enfermidades. Na Tabela 5.4 estão reunidas as associações clínicas de diversos autoanticorpos.

As técnicas de imunodifusão dupla e contraímunoeletroforese foram os métodos responsáveis pela descoberta desses sistemas de autoanticorpos, bem como pelo estabelecimento de suas associações clínicas. São métodos artesanais e demorados, que detectam apenas a presença de anticorpos precipitantes em concentrações suficientes para produzir uma linha de precipitação visível, além de necessitarem de mão de obra especializada para sua realização e interpretação. Mais recentemente, tem sido possível testar os anticorpos anti-ENA também por ELISA e hemaglutinação. Esses testes são mais sensíveis e capazes de detectar anticorpos em baixas concentrações e de baixa avidéz, além de serem mais fáceis de executar, podendo ser implementados na maior parte dos laboratórios clínicos. Por isso, existe grande apelo comercial para a migração para os ensaios de ELISA e hemaglutinação; contudo, é necessário cautela, pois as associações clínicas dos ENAs, estabelecidas pelos ensaios de difusão, nem sempre são mantidas com os ensaios de ELISA e hemaglutinação.



**TABELA 5.4** Associações clínicas de autoanticorpos específicos

Autoanticorpo	Associação principal	Associação secundária
DNA nativo	LES	
Sm	LES	
PCNA	LES	
Proteína P ribossomal	LES	Hepatite autoimune tipo 1
Nucleossomo	LES	
U1-RNP	DMTC	LES, ES, AR
SS-A/Ro	SSj	LES, LE neonatal, ES, PM, CBP
SS-B/La	SSj	LES, LE neonatal
Jo-1	PM	Superposição PM/ES
Scl-70	ES	
Centrômero	ES	CBP, síndrome de Sjögren
Fibrilarina	ES	
RNA-polimerase I e III	ES	
Ku	Superposição PM/ES	LES
PM/Scl	Superposição PM/ES	ES
Filagrina/citrulina	AR	
Profilagrina	AR	LES, OA, hepatite autoimune

AR: artrite reumatoide; CBP: cirrose biliar primária; DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; ES: esclerose sistêmica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; OA: osteoartrite; PM: polimiosite; SSj: síndrome de Sjögren.

Isso é especialmente aplicável quando a concentração de autoanticorpos no soro do paciente for baixa, correspondendo a valores de densidade óptica (D.O.) anormais, mas baixos, nos ensaios de ELISA. Em outras palavras, um resultado positivo em que a D.O. esteja próxima do valor de corte (*cutoff*) da reação tem significado duvidoso, não sendo comparável a um resultado positivo obtido por imunodifusão dupla.

### ANTICORPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos são considerados marcadores de vasculites de pequenos vasos. A presença de ANCA é detectada por IFI, empregando como substrato neutrófilos fixados em etanol. Dois padrões principais de fluorescência podem ser observados: c-ANCA e p-ANCA. Os antígenos reconhecidos por esse grupo de anticorpos estão localizados nos grânulos presentes no citoplasma dos neutrófilos. O padrão c-ANCA está geralmente associado à presença de anticorpos antiproteínase 3 (anti-PR3). Esses anticorpos são considerados marcadores diagnósticos da granulomatose de Wegener, ocorrendo em 80-90% dos casos com doença sistêmica em atividade e, em menor frequência, naqueles com doença localizada ou fora de atividade. O padrão p-ANCA está frequentemente associado a anticorpos antimieloperoxidase (MPO), mas pode também ser ocasionado por anticorpos contra diferentes proteínas, como elastase, catepsina G, lactoferrina e outras. Os anticorpos

anti-MPO são encontrados em poliangiites microscópicas e glomerulonefrite rapidamente progressiva com crescentes, podendo também ser vistos em algumas dermatovasculites por fármacos, especialmente o propiltiouracil. A identificação definitiva da presença de anticorpos anti-PR-3 e anti-MPO é feita por ELISA. Em até 15% dos casos, o teste de ELISA pode ser negativo em pacientes com ANCA positivo ao teste de imunofluorescência, possivelmente em função do reconhecimento de epítomos peculiares não expressos no sistema de ELISA.<sup>29</sup>

Existe uma variante do padrão p-ANCA, denominada padrão p-ANCA atípico, que tradicionalmente não está associada a anticorpos anti-MPO. É um achado frequente na hepatite autoimune do tipo I, na retocolite ulcerativa e na colangite esclerosante primária.

### ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDE

Anticorpos antifosfolípide pertencem a uma ampla família de autoanticorpos com reatividade para fosfolípidios de carga negativa e associam-se a manifestações clínicas e laboratoriais heterogêneas. Sua presença frequentemente está correlacionada a fenômenos tromboembólicos recorrentes, abortos de repetição e plaquetopenia. Podem ser pesquisados por ELISA ou pela prova do anticoagulante lúpico.<sup>30</sup>

Tradicionalmente, a pesquisa desses anticorpos por ELISA emprega como substrato o fosfolípide cardiolipina em presença do cofator  $\beta$ 2-glicoproteína I. Em geral, são pesquisados



autoanticorpos das classes IgG e IgM. Os resultados são expressos em unidades GPL para anticorpos anticardiolipina da classe G e em MPL para anticorpos da classe M. Níveis entre 10-20 unidades são baixos e têm menor relevância clínica; entre 20-80 unidades, são considerados intermediários; acima de 80 unidades são altos e trazem maior risco de episódios tromboembólicos. O Consenso Internacional sobre a Síndrome Antifosfolípide definiu que apenas títulos acima de 40 GPM ou 40 MPL sejam considerados para critério diagnóstico.

Como esses autoanticorpos podem ocorrer transitoriamente após infecções ou exposição a fármacos, exige-se para fins diagnósticos que seja documentada a sua presença em pelo menos duas ocasiões separadas por um intervalo mínimo de 12 semanas. Outra particularidade é que os níveis desses anticorpos podem flutuar, e não raramente ocorre negatização durante um episódio tromboembólico. Assim, frente à suspeita clínica da síndrome do anticorpo antifosfolípide, deve-se considerar a repetição do exame em outras ocasiões após a superação da fase aguda de tromboembolismo. Vale salientar que a terapia anticoagulante não interfere na dosagem dos anticorpos antifosfolípides.

Recentemente, tem sido valorizada a pesquisa de anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I como marcador adicional da síndrome do anticorpo antifosfolípide, tendo sido tal teste agregado aos critérios diagnósticos para essa síndrome. As evidências indicam que esse anticorpo tenha participação patogênica direta. São pesquisados anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I de classes IgG e IgM, sendo relevantes os títulos acima do percentil 95.<sup>31,32</sup>

As evidências atuais indicam que a dosagem de anticorpos contra outros fosfolípides, como fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilinositol, não parece agregar nenhum benefício adicional, não sendo portanto recomendada na prática clínica rotineira.

A pesquisa do anticoagulante lúpico evidencia uma população de anticorpos antifosfolípides que interferem diretamente no processo de coagulação *in vitro*, ocasionando prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O teste é realizado em três etapas. Na triagem (etapa 1) demonstra-se o prolongamento do TTPA ou análogo (tempo de veneno de víbora de Russel diluído ou tempo de coagulação do caulim). Para constatar a existência de inibidor (etapa 2), demonstra-se que a adição de plasma normal não corrige o prolongamento do tempo de coagulação. Haveria correção caso o problema fosse deficiência de fator de coagulação. Na confirmação (etapa 3), o inibidor é anulado por incubação com plaquetas.

Alguns estudos sugerem que o teste do anticoagulante lúpico tem melhor correlação com os episódios tromboembólicos venosos, enquanto os testes de ELISA têm melhor correlação com tromboembolismo arterial. Considerando que cerca de 20-30% dos pacientes apresentam apenas um dos anticorpos, seja o anticoagulante lúpico, sejam os anticorpos anticardiolipina, deve-se ponderar a realização de ambos os ensaios, quando necessário.

## FATOR REUMATOIDE

A denominação “fator reumatoide” (FR) refere-se aos anticorpos que reconhecem epítomos presentes na fração cristalizável (Fc) da molécula de IgG. A maioria desses anticorpos é da classe

M, porém são também encontrados FR da classe IgG e da classe IgA. Cerca de 70-80% dos casos de artrite reumatoide do adulto (AR) apresentam FR circulante. Na artrite idiopática juvenil, a frequência de positividade é mais baixa, exceto na forma poliarticular de meninas mais velhas, em que a frequência assemelha-se à de adultos.

O teste mais comumente empregado tem sido, por décadas, a aglutinação com partículas de látex revestidas com IgG; daí a denominação “teste do látex”. É um ensaio de execução simples e rápida. Outras modalidades para pesquisa do FR incluem hemaglutinação com hemácias de carneiro revestidas com IgG de coelho (teste de Waaler-Rose), IFI sobre hemácias ou partículas de látex revestidas com IgG e ELISA. Nos últimos anos têm se destacado, por seu melhor desempenho, os testes de nefelometria e turbidimetria, com grande sensibilidade, reprodutibilidade, acurácia e rapidez.

Imunoglobulinas com atividade de FR estão presentes em pequena quantidade e com baixa avidéz no soro da maior parte dos indivíduos; nesses casos, a pesquisa do FR é negativa ou fracamente reagente. Em determinadas condições patológicas, a concentração de imunoglobulinas pode se elevar com atividade de FR de alta afinidade. As duas condições em que o FR é detectado com maior frequência e em maiores títulos são a artrite reumatoide e a síndrome de Sjögren. Entretanto, uma vez que o FR é encontrado em frequência variável em grande número de outras condições mórbidas (Tabela 5.5), sua especificidade e seu valor preditivo positivo para o diagnóstico de artrite reumatoide não são elevados.

## ANTICORPOS ANTIFILAGRINA, ANTIPROFILAGRINA E ANTIPEPTÍDEOS CITRULINADOS

Em 1964, foi descrito um sistema de autoanticorpos presente na artrite reumatoide que reagia contra grânulos perinucleares de células da mucosa oral humana.<sup>33</sup> Esses autoanticorpos foram

**TABELA 5.5** Enfermidades em que é comum a presença de fator reumatoide

Grupo de doenças	Enfermidades específicas
Doenças virais	Hepatite B ou C, mononucleose, influenza, AIDS, pós-vacinação
Doenças autoimunes	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, polimiosite, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mista, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, fibrose pulmonar idiopática (Harman-Hirsch), doença mista do tecido conjuntivo, vasculites
Neoplasias	Principalmente após irradiação ou quimioterapia
Infecções bacterianas	Tuberculose, sífilis, hanseníase, salmonelose, endocardite bacteriana subaguda, brucelose, borreliose
Doenças parasitárias	Malária, calazar, esquistossomose, filariose, tripanossomíase



denominados anticorpos antifator perinuclear (APF). Alguns anos mais tarde, também na artrite reumatoide, foram descritos anticorpos que reagem com a camada córnea do esôfago de rato, denominados anticorpos antiqueratina (AKA). Ao final da década de 1980, foi demonstrado que esses dois sistemas eram relacionados, sendo que o APF reconhecia a profilagrina, e o AKA reconhecia o seu produto de maturação, a filagrina. Ambas as proteínas desempenham papel na maturação de células epiteliais queratinizadas.<sup>34,35</sup> A pesquisa do APF e do AKA é feita por IFI, utilizando como substrato células da mucosa oral humana e seção transversal do terço médio de esôfago de rato, respectivamente. O APF tem maior sensibilidade, e o AKA tem maior especificidade para o diagnóstico de artrite reumatoide. Entretanto, o APF em títulos iguais ou maiores que 1:80 tem alta especificidade para diagnóstico dessa enfermidade.<sup>36</sup>

No final da década de 1990, após intensa investigação quanto à natureza dos epítomos reconhecidos pelos sistemas APF e AKA, verificou-se que ambos reconhecem proteínas contendo resíduos citrulina, ou seja, peptídeos citrulinados.

A citrulina é um aminoácido resultante da deaminação da arginina. A filagrina é um monômero derivado do multímero profilagrina durante o processo de queratinização do epitélio escamoso. Durante esse processo de conversão, ocorre ação da peptidil deiminase (PAD), promovendo extensa e progressiva citrulinização dos monômeros de filagrina. Outras proteínas que sofrem processo de citrulinização em determinadas circunstâncias são as histonas, a vimentina e a fibrina. O conhecimento sobre os epítomos citrulinados permitiu o desenvolvimento de imunoenaios (ELISA) com peptídeos cíclicos citrulinados sintéticos, selecionados de forma a conferir alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de artrite reumatoide. O mais prevalente desses sistemas é o de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos de segunda geração (anti-CCP-2).<sup>37,38</sup>

As pesquisas têm demonstrado bom desempenho do sistema filagrina/profilagrina/citrulina, ou seja, dos anticorpos contra peptídeos citrulinados para o diagnóstico de artrite reumatoide. Os anticorpos antifator perinuclear (APF) têm sensibilidade de 70% e especificidade de 90% para o diagnóstico de artrite reumatoide, os anticorpos estrato córneo de esôfago de rato (AKA) têm sensibilidade de 45% e especificidade de 97%, e os anticorpos anti-peptídeos citrulinados (anti-CCP-2) têm sensibilidade de 78% e especificidade de 95%. Em relação ao clássico fator reumatoide (sensibilidade de 74% e especificidade de 65%), esses autoanticorpos têm duas vantagens: maior especificidade e surgimento mais precoce no curso da enfermidade. Esta última característica é particularmente importante, uma vez que o auxílio diagnóstico laboratorial é necessário justamente nas fases precoces da doença, quando as manifestações clínicas podem ainda não ser suficientes para definição diagnóstica, e a terapêutica apropriada tem maiores chances de trazer benefício expressivo sobre o curso da doença.

### ANTICORPOS ANTI-P RIBOSSOMAL

Anticorpos antiproteína P ribossomal são considerados marcadores específicos do LES, ocorrendo em 15-30% dos casos. Recentemente, foi demonstrado que anticorpos anti-P ribossomal podem ocorrer também na hepatite autoimune tipo 1 (Calich

ALG, comunicação pessoal, tese de doutorado, 2013). Alguns estudos demonstram associação entre os níveis desses autoanticorpos e a atividade da doença, podendo haver negatividade nos períodos de quiescência. Diversos autores têm demonstrado associação com manifestações difusas do sistema nervoso central, mas esse ponto é contestado por outros pesquisadores. Em pacientes com envolvimento renal, foi encontrado que a presença de anticorpos anti-P ribossomal associa-se a formas membranosas.

Esses anticorpos têm como alvo um epítipo comum às proteínas ribossomais P0, P1 e P2, de 38, 19 e 17 kDa, respectivamente. A detecção de anticorpos anti-P ribossomal pode ser feita por imunodifusão dupla, *western blot* (WB) e ELISA.<sup>39,40</sup>

### ANTICORPOS ANTI-PM/Scl

Anticorpos anti-PM/Scl, ou anti-PM-1, foram originalmente descritos em pacientes com síndrome de superposição de polimiosite e esclerose sistêmica, nos quais são detectados em até 25% dos casos. Posteriormente, foi constatado que também podem ocorrer em pequena parte dos pacientes com esclerose sistêmica isolada e na polimiosite isolada. Indicação da possível presença dos anticorpos anti-PM/Scl é o encontro de um padrão de fluorescência nuclear pontilhado fino, tênue, com a placa metafásica não corada, associado a coloração mais intensa do nucléolo e com característica homogênea. Embora não seja absolutamente específico, esse padrão está fortemente associado aos anticorpos anti-PM/Scl.

O antígeno PM/Scl corresponde, na verdade, a um complexo de várias proteínas que constituem o complexo do exossomo. Duas dessas proteínas, PM/Scl-100 e PM/Scl-75, são os principais alvos dos anticorpos anti-PM/Scl. Para a identificação definitiva dos anticorpos anti-PM/Sc, podemos lançar mão dos métodos de imunodifusão dupla, *western blot* e ELISA.<sup>41</sup>

### DOSAGEM DO COMPLEMENTO TOTAL E FRAÇÕES

O sistema do complemento é constituído por uma família de mais de 30 proteínas plasmáticas que são ativadas de modo sequencial. Existem três vias de ativação conhecidas: a clássica, a alternativa e a via da lectina ligante de manose. A via clássica é ativada pela presença de imunocomplexos e de células apoptóticas, a partir de C1q. A via alternativa é ativada a partir de C3 pela ligação de C3b, produto de clivagem de C3, à superfície de microrganismos e células tumorais. A via da lectina ligante de manose é ativada pela ligação da lectina com resíduos de manose presentes na parede celular de microrganismos e, a partir daí, segue os mesmos passos da via clássica. As três vias convergem para a geração de uma enzima denominada C3-convertase, principal ponto de amplificação da cascata de ativação, que culmina com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC).

O estudo clínico do sistema do complemento tem aplicação nos estados de imunodeficiência em que se suspeita de deficiência congênita ou adquirida de algum componente do complemento e nas enfermidades associadas à deposição de



imunocomplexos. Nestas últimas, a medida do consumo do sistema do complemento é relevante para a monitoração da atividade da doença, visto que os imunocomplexos depositados fixam C1q e ativam a via clássica do complemento.

Algumas doenças reumáticas autoimunes apresentam importante participação de imunocomplexos em sua fisiopatologia. Entre elas se destacam o lúpus eritematoso sistêmico, algumas vasculites necrosantes, as crioglobulinemias e algumas formas de artrite reumatoide com altos títulos de FR circulante. Assim, a monitoração do consumo do sistema do complemento auxilia no reconhecimento dos períodos de atividade e de remissão, bem como da resposta à terapêutica imunossupressora empregada. A entrada em atividade é acompanhada de consumo dos componentes do complemento, resultando na detecção de baixos níveis de componentes individuais e do complemento total. O inverso ocorre na fase de remissão da atividade de doença. Em geral, a fração C2 é a mais sensível, sendo, portanto, a mais precoce a cair e a última a se normalizar. Deve-se enfatizar, entretanto, que o consumo do sistema do complemento é um fenômeno não específico, estando presente em grande variedade de contextos clínicos (Tabela 5.6).

Outra importante indicação clínica para avaliação do sistema do complemento refere-se às deficiências congênitas de componentes desse sistema. De especial interesse para a reumatologia é o fato de que algumas dessas deficiências predispoem ao aparecimento de distúrbios imunológicos, inflamatórios e alérgicos, podendo-se configurar quadros indistinguíveis do LES. A deficiência mais frequente é a do componente C2, que, quando em homozigose, confere 25% de chance de desenvolvimento de formas semelhantes a quadros brandos de LES. A próxima em frequência é a deficiência do componente C4, que

**TABELA 5.6** Condições clínicas associadas a hipocomplementemia

Déficit de síntese
Deficiências congênitas
Insuficiência hepática grave
Desnutrição grave
Síndrome nefrótica
Lúpus eritematoso sistêmico
Aumento da degradação
Doenças autoimunes com participação de imunocomplexos
Crioglobulinemia mista
Vasculite necrosante sistêmica
Artrite reumatoide grave
Glomerulonefrite pós-estreptocócica
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Glomerulonefrite proliferativa idiopática
Glomerulonefrite focal esclerosante
Doenças infecciosas
Endocardite bacteriana subaguda
Septicemia por pneumococo ou Gram-negativos
Viremia (hepatite B, dengue, sarampo)
Parasitoses (malária, babesiose)
Shunt atrioventricular infectado
Deficiência de inibidores
Angioedema hereditário (deficiência de inibidor de C1q)
Deficiência de inativador de C3b
Deficiência do fator H

confere chance de 50% de desenvolvimento de LES. A mais rara delas é a deficiência do componente C1q, que, entretanto, confere chance de 90% de desenvolvimento de LES, usualmente com importante comprometimento renal. Deficiência de componentes mais tardios do complemento usualmente associa-se à predisposição para infecções por bactérias encapsuladas e não conferem risco aumentado para autoimunidade.

Para dosagem do complemento podem ser empregados testes funcionais que medem a atividade lítica do complemento e testes quantitativos para dosagem de componentes individuais. Os testes funcionais baseiam-se na capacidade do complemento de lisar células opsonizadas com anticorpos. Geralmente utilizam-se hemácias de carneiro revestidas com imunoglobulinas específicas de coelho (hemolisinas). A adição do soro do paciente resulta na ativação do sistema do complemento a partir dos anticorpos aderidos às hemácias e em consequente lise das mesmas pela formação do complexo de ataque à membrana. A intensidade da hemólise será proporcional à quantidade e à integridade das proteínas do sistema do complemento. Essa é a base do teste denominado complemento hemolítico total, ou CH50, que avalia toda a via clássica. Se houver deficiência de um único componente da via clássica, a atividade hemolítica do complemento estará reduzida. No ensaio CH50, o soro terá tantas U/mL quanto for a recíproca da diluição do soro capaz de hemolisar metade das hemácias. A faixa da normalidade foi estabelecida entre 170-330 U/mL, podendo variar entre diferentes laboratórios. Esse ensaio é extremamente útil, mas deve-se ter em mente que o sistema do complemento é composto de diversas enzimas sensíveis e muito termolábeis. Portanto, o manuseio inadequado da amostra (p. ex., manutenção prolongada em temperatura ambiente, acondicionamento em tubos com impurezas) antes da realização do teste pode ocasionar inativação de um ou mais componentes do sistema e resultar em leituras espuriamente baixas do complemento.

Há outros sistemas para dosagem da atividade lítica do complemento total, por exemplo, testes que utilizam microesferas coloidais revestidas com anticorpo e contendo um sistema cromogênico em seu interior. Nesse caso, a lise das esferas pelo sistema do complemento ocasiona extravasamento do sistema cromogênico, podendo a reação ser quantificada em espectrofotômetro. Esses novos métodos têm a vantagem de ser adaptáveis a rotinas automatizadas, mas ainda são pouco disponíveis em nosso meio.

A dosagem do componente C2 do complemento também é realizada pelo método de imuno-hemólise, sendo que se acrescenta soro humano depletado de C2 ao sistema de hemácias de carneiro revestidas de imunoglobulinas de coelho. No Laboratório de Imunorreumatologia da Unifesp/EPM, a faixa de normalidade está acima de 70% da atividade obtida de um *pool* de soros normais.

Além dos ensaios funcionais líticos, há testes em que se dosa a presença física de componentes individuais do complemento. Em geral, esses testes baseiam-se em ensaios imunológicos nos quais anticorpos contra determinado componente do complemento se ligam a esse componente, formando imunocomplexos detectáveis por imunodifusão radial, por imunoturbidimetria ou por nefelometria. Esses ensaios são rotineiramente utilizados para dosagem das frações C1q, C3 e C4 do complemento e aplicáveis às demais frações.



É importante considerar que em todos esses testes, mesmo que os resultados estejam na faixa da normalidade, pode estar havendo consumo do complemento. Isso ocorre porque o organismo pode sintetizar complemento em ritmo suficiente para manter o *pool* dentro da faixa de normalidade. Ademais, como a faixa de normalidade é ampla, um valor aparentemente normal obtido para determinado indivíduo pode, na realidade, corresponder a um decréscimo em relação a valores mais elevados que esse indivíduo apresentaria em condições normais. Duas abordagens têm sido propostas para circunscrever essa situação: a dosagem dos produtos de ativação do complemento e a dosagem do complexo de ataque à membrana. Os produtos de clivagem das frações C3 (C3d) e C4 (C4d) estarão aumentados em toda situação de ativação do sistema do complemento independentemente da reposição do *pool* circulante e de sua ampla faixa de normalidade. Da mesma maneira, o complexo de ataque à membrana, expressão final da ativação do sistema e formado pela combinação de C5b, C6, C7, C8, C9, pode ser quantificado por ELISA. É intrigante verificar que esses sistemas não estão habitualmente disponíveis nos laboratórios clínicos.<sup>42,43</sup>

### PESQUISA DE ANTÍGENO HLA-B27

O complexo de histocompatibilidade principal humano, cuja sigla, MHC, deriva do inglês (*major histocompatibility complex*), é denominado HLA (*human leukocyte antigens*). Os antígenos leucocitários humanos (HLA) são proteínas presentes na superfície celular codificadas por genes do complexo de histocompatibilidade principal. Esses genes são extremamente polimórficos, isto é, para cada locus existem diferentes alelos. Ademais, apresentam codominância; portanto, tanto os genes paternos quanto os maternos são expressos. Há três grupos de genes do MHC, denominados classe I, classe II e classe III. Os antígenos HLA de classe I compreendem as proteínas codificadas por genes nos loci HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os antígenos HLA de classe II compreendem as proteínas codificadas por genes nas regiões HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR. Os genes da região denominada classe III não codificam antígenos HLA, mas em sua maioria são proteínas envolvidas com o sistema imunológico. Cada alelo HLA é identificado por um conjunto de letras e números, por exemplo, HLA-A2, HLA-B5, HLA-DR3.

A caracterização de antígenos HLA de grande número de indivíduos com e sem doenças reumáticas autoimunes tem

mostrado que alguns alelos são mais frequentes em doentes que na população em geral. Por exemplo, existe associação muito forte entre o alelo HLA-B27 e a espondilite anquilosante. Esse alelo está associado também a artropatias reativas do tipo síndrome de Reiter. Convém lembrar, entretanto, que esse alelo também é encontrado em indivíduos sadios e que certamente existem outros fatores genéticos e ambientais que levam ao desenvolvimento da doença. Portanto, a identificação do alelo HLA-B27 em determinado paciente não é determinante diagnóstico, mas um elemento a se agregar aos demais na trama diagnóstica.

A pesquisa de HLA-B27 foi originalmente estabelecida pela técnica de microlinfocitotoxicidade. Mais recentemente, métodos alternativos têm surgido, como a citometria de fluxo e os métodos de biologia molecular, que apresentam maior sensibilidade e especificidade. No laboratório de Imunorreumatologia da Unifesp, a pesquisa do HLA-B27 é feita por reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir de DNA isolado do sangue periférico do indivíduo. A PCR é realizada de modo a permitir a amplificação de um trecho de DNA genômico específico do alelo HLA-B27. Na PCR tradicional, após a amplificação, o produto da reação é submetido a uma eletroforese em gel de agarose para detecção da banda correspondente ao trecho amplificado. Na PCR em tempo real, a amplificação específica é monitorada ao longo da reação.

### CRIOGLOBULINAS

Crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam em temperaturas abaixo de 37°C e tornam a entrar em solução quando reaquecidas. Elas estão em níveis patológicos quando acima de 80 µg/mL e podem ocorrer em condições neoplásicas, infecciosas e autoimunes. As crioglobulinemias são classificadas em três tipos conforme a composição de imunoglobulinas (Tabela 5.7). As do tipo I apresentam apenas um componente monoclonal, frequentemente em altas concentrações, em geral associadas a doenças linfoproliferativas. As dos tipos II e III, denominadas mistas, cursam com menores concentrações, especialmente a do tipo III, que pode atingir concentrações da ordem de apenas 200 µg/mL. As do tipo II possuem um componente monoclonal e um componente policlonal, e podem estar associadas a doenças linfoproliferativas, síndrome de Sjögren e hepatite C. As do tipo III possuem apenas componentes policlonais e estão

**TABELA 5.7** Classificação e associações clínicas das crioglobulinas

Tipo	Composição	Alterações laboratoriais	Alterações clínicas	Doenças associadas
I	Monoclonal (IgG, IgM, IgA, cadeia leve)	Pico monoclonal, hiperviscosidade	Acrocianose, Raynaud, necrose (extremidades), síndrome de hiperviscosidade	Mieloma, macroglobulinemia, linfoma idiopático
II	Componentes monoclonal e policlonal	FR, C4, transaminases	Nefrite, púrpura, neuropatia, artrite, ceratoconjuntivite	Infecção HCV, LLC, macroglobulinemia, síndrome de Sjögren, linfoma
III	Apenas componente policlonal	FR	Vasculite, artralgia, artrite, nefrite	Infecções crônicas, doenças autoimunes

FR: fator reumatoide; HCV: hepatite por vírus C; LLC: leucemia linfocítica crônica.



geralmente associadas a doenças autoimunes ou a processos infecciosos crônicos.

As manifestações clínicas das crioglobulinemias do tipo I são menos exuberantes e estão frequentemente relacionadas à hiperviscosidade ocasionada pela alta concentração de crioglobulinas. Os principais sinais e sintomas incluem cefaleia, sonolência, torpor e púrpura. Essas manifestações são ainda mais conspícuas quando o componente monoclonal é IgM, molécula que tem alta viscosidade intrínseca. Em algumas circunstâncias, a crioglobulinemia tipo I é assintomática, mesmo em altas concentrações. Já nas crioglobulinemias mistas ocorrem também manifestações por deposição das crioglobulinas sob forma de imunocomplexos e consequente ativação do sistema do complemento. São comuns, portanto, manifestações inflamatórias, como glomerulonefrite, vasculite, púrpura palpável, artrite e neuropatia periférica. No que tange às manifestações clínicas, a temperatura em que a crioglobulina precipita é mais importante do que a sua concentração sérica. Assim, por exemplo, crioglobulinas que precipitam a 26°C têm maior potencial patogênico do que as que precipitam apenas a 4°C.

A pesquisa de crioglobulinas está indicada quando as manifestações clínicas forem sugestivas ou se suspeitar de enfermidade que habitualmente cursa com crioglobulinemia. É fundamental que a coleta do sangue seja feita em seringa pré-aquecida a 37°C e que todo o processo de coagulação ocorra nessa temperatura. Caso contrário, pode ocorrer precipitação da crioglobulina e seu aprisionamento no coágulo, resultando em teste falso-negativo. Após 24-48 h a 4°C, a maior parte dos pacientes positivos já apresenta crioprecipitados visíveis; entretanto, alguns casos, principalmente do tipo III, necessitam de até sete dias a 4°C para que apareça o precipitado.

Uma vez detectada a presença de crioglobulinas, é importante lavar o crioprecipitado em salina gelada e aquecê-lo a 37°C para verificar se torna a entrar em solução. A quantificação é feita por dosagem proteica convencional, e a determinação dos componentes, mediante imunoeletroforese ou imunofixação.

## MARCADORES BIOQUÍMICOS DA REMODELAÇÃO ÓSSEA

O tecido ósseo desempenha funções mecânica (suporte corporal e locomoção), protetora (proteção de órgãos vitais, em especial do sistema nervoso e da medula óssea) e metabólica (reserva de íons, em especial cálcio, fósforo e magnésio, que são essenciais para a contração muscular, coagulação sanguínea, transmissão do impulso nervoso, mineralização, equilíbrio ácido-básico, entre outros).<sup>44</sup>

É composto por três tipos celulares distintos, que apresentem funções intimamente relacionadas e fundamentais para a homeostase mineral e óssea.<sup>45</sup> Os osteoclastos ou células reabsortivas são multinucleadas e derivam de precursores hematopoiéticos da linhagem monocítico-macrofágica, funcionando como verdadeiros sincícios.<sup>46</sup> Os osteoblastos ou células formadoras e mineralizantes são mononucleadas e derivam de precursores estromais.<sup>47,48</sup> Finalmente, os osteócitos, que representam o estágio final da diferenciação dos osteoblastos embebidos na matriz mineralizada e são as células mais abundantes, representam mais de 90% da massa celular total do tecido ósseo. Sabe-se

que eles são os responsáveis pela transdução do sinal mecânico para a manutenção da homeostase óssea, por meio de seus canalículos, processos dendríticos e mecanossensores. Além disso, podem se diferenciar em osteoblastos ou osteoclastos, dependendo da necessidade, como no reparo de fraturas ou em alguma situação de regeneração óssea. Sendo assim, mais recentemente, acredita-se que o osteócito seja a célula mais importante da remodelação e que esteja envolvida com a orquestração da formação e reabsorção óssea.<sup>49</sup>

De modo geral, esses três grupos celulares, juntamente com as células de revestimento (*lining cells*) e outras células hematopoiéticas, funcionam em perfeito acoplamento e se comunicam entre si, por meio do contato direto e sinalizadores celulares, exercendo suas ações autócrina, parácrina e endócrina, tanto com papel estimulador como inibidor, a fim de manter a homeostase do tecido ósseo.<sup>50,51</sup>

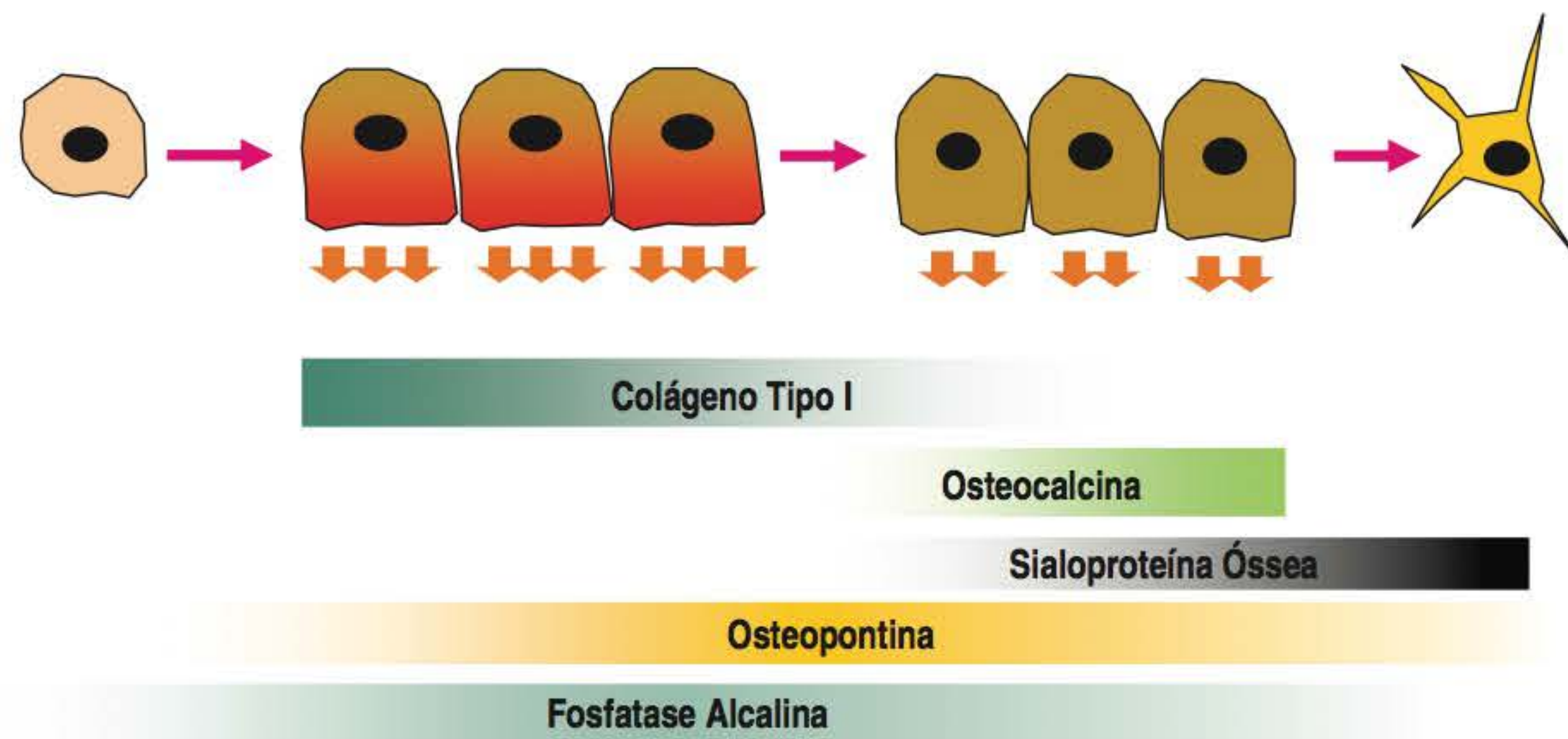
Além dessas células, a matriz óssea é constituída pela porção mineral, a hidroxiapatita, composto formado por cristais de cálcio, fósforo e magnésio, e da parte proteica, particularmente o colágeno tipo I, que é uma molécula em hélice tripla, contendo duas cadeias idênticas  $\alpha 1$  (I) e uma cadeia  $\alpha 2$  (I), estruturalmente semelhantes, mas geneticamente diferentes. As cadeias  $\alpha$  do colágeno são caracterizadas por repetições do tipo Gly-XY (onde X é normalmente prolina e Y é frequentemente hidroxiprolina) e por diversas modificações pós-translacionais, como a hidroxilação de resíduos lisil ou prolil, glicosilação da hidroxilisina, adição de manose e a formação de ligações covalentes intra/intermoleculares que diferem das encontradas em outros tecidos conjuntivos.<sup>52</sup>

A matriz óssea é continuamente destruída, construída e reconstruída com o propósito de manter as propriedades estruturais e funcionais do esqueleto. Esse processo fisiológico é denominado remodelação óssea e, em geral, inicia-se pela reabsorção. É regulado por fatores locais (autócrino, parácrino) e sistêmicos (endócrinos), bem como por diversos mecanismos moleculares e celulares.<sup>53</sup>

O sistema RANK, ligante do RANK e osteoprotegerina (RANK/RANK-L/OPG), é a principal via de sinalização envolvida com a reabsorção óssea e fundamental para a osteoclastogênese. São citocinas que pertencem à superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral (TNF) e regulam a reabsorção óssea por vias locais e sistêmicas. O RANK-L é responsável pela ativação dos osteoclastos e osteoclastogênese, em presença de M-CSF, e possui exuberante expressão em células estromais e nos osteoblastos. Atualmente, é sabido que o M-CSF é crucial para a proliferação, a sobrevivência e a diferenciação dos precursores dos osteoclastos, bem como para a sobrevivência e o rearranjo do citoesqueleto, necessários para a reabsorção óssea. A OPG é um fator solúvel não ligado à membrana plasmática que compete pelo RANK-L e inibe sua ligação com o RANK (receptor "isca"). O RANK tem expressão transmembrana na superfície do progenitor hematopoiético, osteoclastos, condrócitos e epitélio mamário. Todo esse mecanismo culmina com a ativação intracelular da via NF $\kappa$ B, que interage com coativadores e outras vias de sinalização molecular, como AKT, JNK e p38.<sup>53</sup>

O processo de diferenciação osteoblástica pode ser dividido em várias etapas, incluindo proliferação, deposição e maturação da matriz extracelular, e mineralização. Os marcadores desse processo de diferenciação incluem fosfatase alcalina (FA),





**FIGURA 5.7** Diferenciação e marcadores bioquímicos do osteoblasto, de acordo com a fase.

colágeno tipo I (Col I), sialoproteína óssea (SPO), osteopontina (OPN) e osteocalcina (OC). A FA é usada como marcador precoce da diferenciação do osteoblasto, enquanto a OC é considerada um marcador tardio produzido apenas por osteoblastos maduros (Figura 5.7). A principal via de sinalização do osteoblasto e dos osteócitos é a via Wnt, na qual a esclerostina (SOST) pode ser mensurada no sangue e está associada com maior risco de fraturas por osteoporose.<sup>54,55</sup>

O desequilíbrio entre a formação osteoblástica e a atividade reabsorptiva dos osteoclastos é responsável pelo aparecimento da perda óssea e pelas fraturas observadas após a menopausa e com o envelhecimento, bem como estão envolvidas com diversos processos patológicos, como osteoporose induzida por glicocorticosteroides, mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo, entre outras doenças osteometabólicas.<sup>56-58</sup>

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea estão associados com maior risco de fratura por osteoporose, independentemente da densidade óssea, e podem ser usados para a monitoração terapêutica das doenças osteometabólicas, melhorando, assim, a adesão ao tratamento e a identificação de possíveis indivíduos não respondedores. Além disso, podem explicar, pelo menos em parte, a dissociação entre os pequenos ganhos da densidade óssea (4-8%), com o uso de bisfosfonatos, SERMs ou teriparatida, e as grandes reduções da taxa de fraturas vertebrais (50-70%) e não vertebrais (25-40%), fenômeno conhecido como histerese.<sup>59</sup>

Didaticamente, eles são classificados em marcadores de reabsorção (Tabela 5.8) ou de formação (Tabela 5.9). Ensaio automatizados podem medir tais marcadores com grande precisão e são disponíveis em nosso meio. No entanto, alguns cuidados

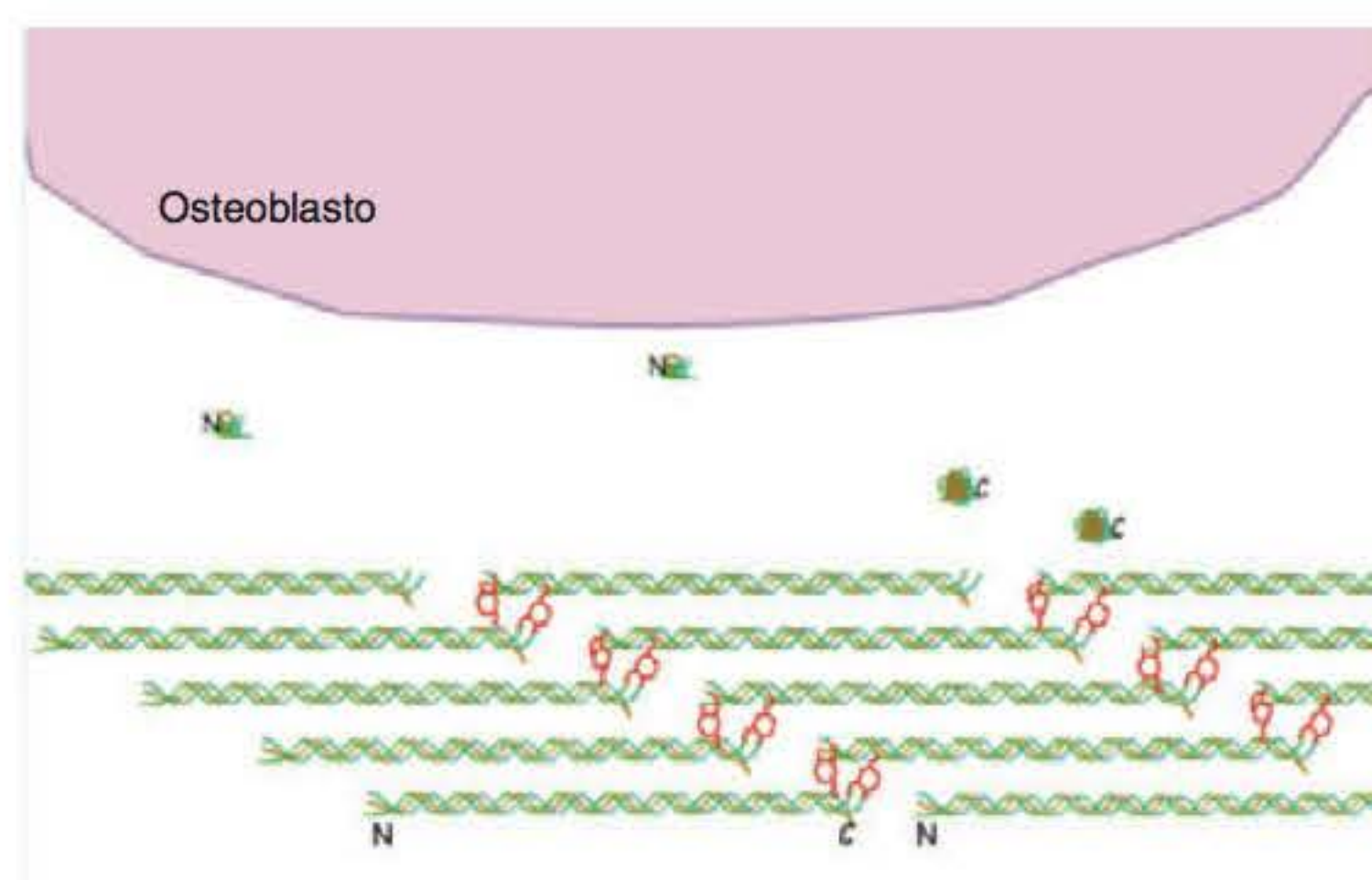
**TABELA 5.8** Marcadores bioquímicos da reabsorção óssea

Nome	Características
Fragmento ou telopeptídeo amino-terminal do colágeno tipo 1 (NTx)	Derivado do colágeno 1; detecção no soro e urina; coeficiente de variação elevado
Fragmento ou telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo 1 (CTX)	Derivado do colágeno 1; detecção no soro; mais usado atualmente pelo melhor coeficiente de variação
Piridinolina (PYD)	Derivado do colágeno; interligadores do colágeno ( <i>cross-links</i> ); detecção na urina; em desuso
Deoxipiridinolina (DPD)	Derivado do colágeno; interligadores do colágeno ( <i>cross-links</i> ); detecção na urina; em desuso
Fosfatase Ácida Tartarato Resistente (TRAP)	Enzima presente na borda em escova do osteoclasto; mede atividade do osteoclasto; detecção no soro; utilizado em pesquisas
Hidroxiprolina (HYP)	Derivado do colágeno; detecção na urina; em desuso pela grande interferência da dieta

**TABELA 5.9** Marcadores bioquímicos da formação óssea

Nome	Características
Fosfatase Alcalina (FA)	507 aminoácidos; secretada pelo osteoblasto; detecção no soro
Fração Óssea da Fosfatase Alcalina (FAO)	507 aminoácidos com diferentes graus de glicosilação; secretada pelo osteoblasto; detecção no soro, função: mineralização
Osteocalcina	49 aminoácidos; secretada pelo osteoblasto maduro; detecção no soro; função: interação com cálcio e cristais de hidroxiapatita
Propeptídeo do colágeno tipo I C (P1CP) e N (P1NP) terminal	Derivados do colágeno tipo 1; detecção no soro; função: formação da matriz óssea não mineralizada





**FIGURA 5.8** Interligadores do colágeno tipo 1.  
N: telopeptídeo N; C: telopeptídeo C.

devem ser tomados a fim de minimizar a grande variabilidade individual dos marcadores na prática clínica, como colher medidas em duplicata (antes da intervenção medicamentosa e após 12 semanas do início do tratamento); pelo menos 10 horas de jejum (variabilidade com a ingestão de alimentos e o tempo de jejum); coleta pela manhã (padronização entre 7-10 h); evitar esforço físico matinal, uma vez que os níveis séricos desses marcadores se alteram com a posição supina prolongada. No caso de marcadores urinários, colher a segunda urina da manhã.<sup>59</sup>

Com relação aos marcadores de reabsorção óssea, é importante salientar que as ligações entre as hélices de colágeno tipo 1 são denominadas interligadores ou *cross-links* (Figura 5.8). Embora elas possam ser mensuradas tanto na urina quanto no plasma, atualmente estão em desuso devido à grande variabilidade entre os ensaios, interferência da dieta, exercício físico e disponibilidade de marcadores mais modernos, particularmente do CTx sérico (Figura 5.9).<sup>59</sup>

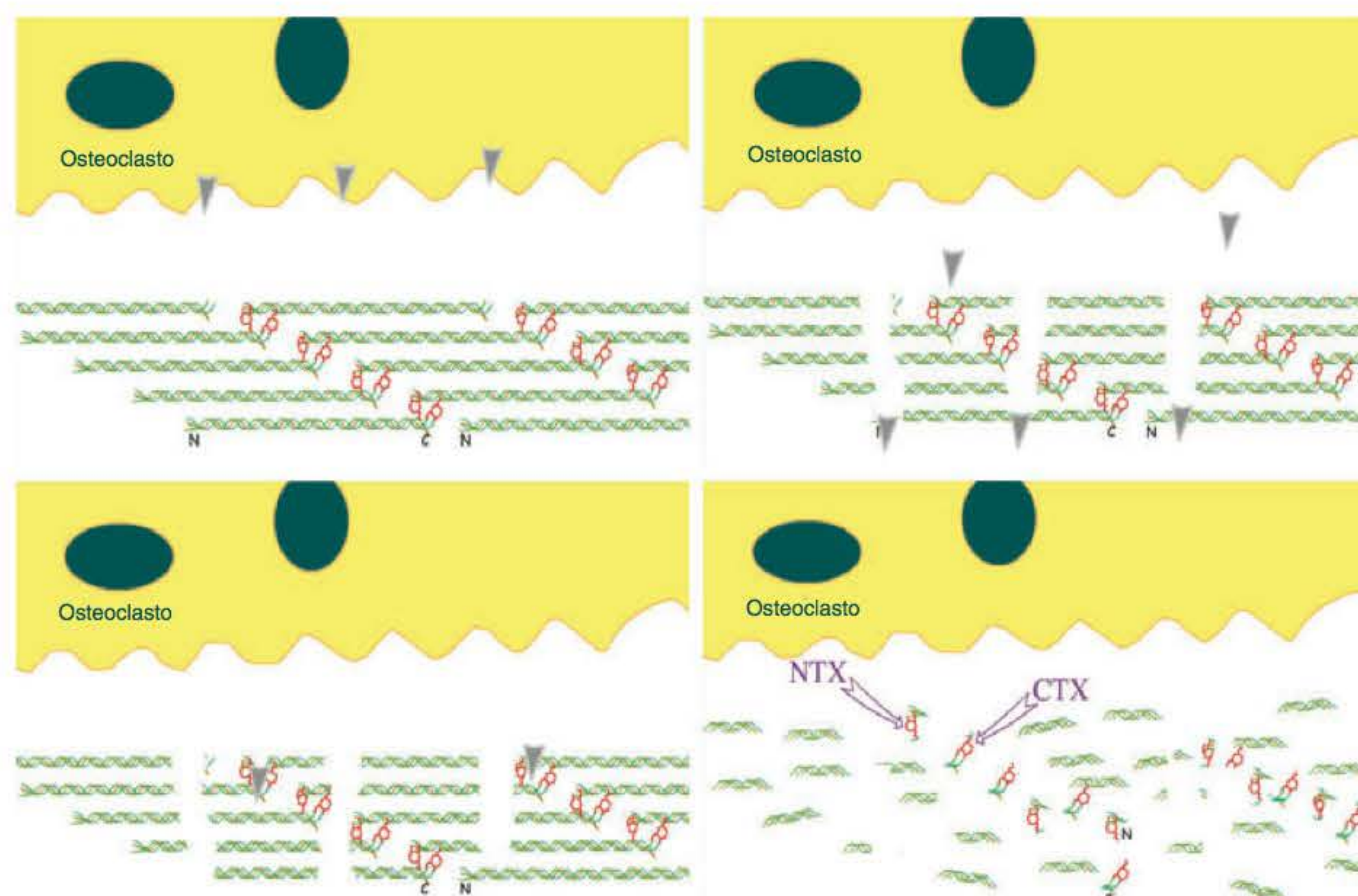
Durante o processamento extracelular do colágeno tipo 1, ocorre clivagem nas extensões aminoterminal e carboxiterminal antes da formação das fibrilas. Esses peptídeos são denominados

propeptídeos procolágeno carboxiterminal (PICP) e propeptídeo aminoterminal (PINP); estão presentes na circulação e podem ser utilizados como marcadores de formação óssea (Figura 5.10).<sup>59</sup>

Existe um limiar de redução ou de aumento dos marcadores bioquímicos para assegurá-los como instrumentos relevantes na monitoração terapêutica da osteoporose. A escolha dos marcadores na prática clínica deve ser particularizada para cada terapêutica instituída. Dessa forma, marcadores de reabsorção óssea são indicados para avaliar o desempenho de medicações antitabólicas, como bisfosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (raloxifeno), terapia hormonal e denosumabe. Em contrapartida, marcadores de formação óssea são mais úteis para avaliar o efeito de medicações osteoanabólicas ou proformadoras, como a teriparatida. O ranelato de estrôncio, medicação com ação mista, pode ser avaliado por qualquer um dos marcadores, mas o mais usado são os marcadores de reabsorção. A redução de pelo menos 30% do valor inicial dos marcadores de reabsorção é indicativa de resposta adequada ao tratamento anticatabólico (bloqueio da reabsorção óssea). Da mesma forma, incremento de pelo menos 30% do valor dos marcadores de formação óssea pode se associar com boa eficácia dos agentes anabólicos. O uso combinado de marcadores de reabsorção e formação óssea em um mesmo paciente com osteoporose pode confundir o raciocínio clínico e o manejo adequado do mesmo, e não é aconselhável.<sup>59</sup>

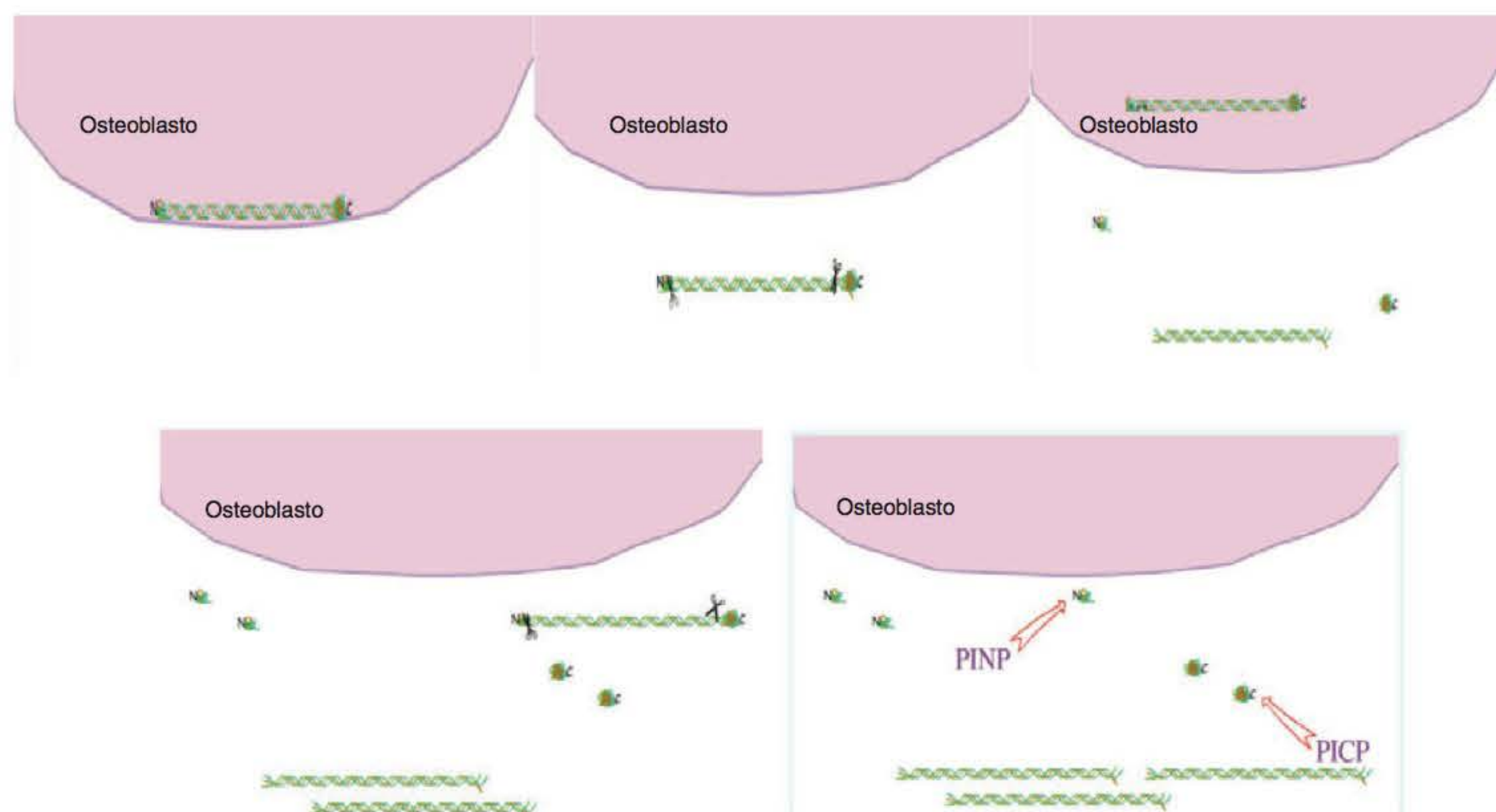
Na doença de Paget, está bem estabelecido que o uso da fosfatase alcalina é uma das mais importantes ferramentas para a propedêutica diagnóstica e a monitoração terapêutica da enfermidade. Reduções de 50-75% dos valores iniciais indicam boa resposta ao tratamento com bisfosfonatos ou aos anticorpos monoclonais antagonistas do RANKL (denosumabe) e remissão da doença em 2-6 anos, dependendo da potência da medicação.<sup>59</sup>

Por outro lado, existem algumas limitações que impedem o uso clínico e rotineiro desses marcadores no manejo da osteoporose, como a grande variabilidade individual e a impossibilidade



**FIGURA 5.9** Telopeptídeos do colágeno tipo 1, incluindo as frações amino (NTx) e carboxiterminais (CTX).  
N: telopeptídeo N; C: Telopectídeo C.





**FIGURA 5.10** Propeptídeos do colágeno tipo 1 (formação óssea). PINP = propeptídeo aminoterminal; PICP = propeptídeo pro-calógeno e carboxiterminal. N: telopeptídeo N; C: telopeptídeo C.

de utilizá-los para o diagnóstico de osteoporose ou investigação de causas secundárias de perda óssea. O risco de supressão exagerada da remodelação óssea (incapacidade para reparar lesões, formação de microrrupturas ou *microcracks* e redução da resistência óssea) com o tratamento, sobretudo com os bisfosfonatos, é um aspecto temido por muitos autores, em especial as fraturas de fêmur subtrocantericas (atípicas). Com isso, mais recentemente, os marcadores bioquímicos da remodelação óssea também podem ser usados, e, naquelas situações de uso prolongado de bisfosfonatos associados a novas fraturas por osteoporose ou fraturas atípicas e valores extremamente baixos do CTx sérico, a continuação dessas medicações deve ser questionada, e drogas com outro mecanismo de ação podem ser sugeridas.<sup>59</sup>

Vale a pena ressaltar que o emprego clínico dessa ferramenta é importante para a avaliação longitudinal e individual de cada paciente, por meio da comparação dele com ele mesmo ao longo do tempo, e não para avaliações pontuais. Diversos estudos clínicos também têm demonstrado sua utilidade para avaliações populacionais e epidemiológicas. Assim, o uso dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea está indicado para a adequada monitoração terapêutica da osteoporose, embora, até o momento, não exista um manual de conduta que o considere imprescindível ou fundamental para esse fim.<sup>59</sup>

## MARCADORES BIOQUÍMICOS EM ARTROPATIAS MICROCRISTALINAS

### GOTA

Os exames laboratoriais nas doenças por cristal são de extrema valia, especialmente na gota, em que se conhece o equivalente sérico – o ácido úrico –, que é de grande ajuda no tratamento. O diagnóstico da gota se faz pelo encontro, no líquido sinovial, do cristal de ácido úrico, o monourato de sódio, mediante análise em microscópio de luz comum e luz polarizada. Em

algumas situações pode ser feita a pesquisa também em tecidos acometidos por depósitos desses cristais.

O estudo do líquido sinovial (LS) é de suma importância na vigência de um episódio de artrite gotosa aguda. Em geral, obtém-se um líquido do tipo inflamatório, caracterizado por turbidez, diminuição da viscosidade e aumento da celularidade, com predomínio de polimorfonucleares. Entretanto, o grau de inflamação pode variar, pois no início da crise o líquido apresenta-se com intensas características inflamatórias e, no final da crise, torna-se progressivamente menos inflamatório. O encontro de cristais de monourato de sódio intracelulares, isto é, fagocitados por polimorfonucleares, confirma o diagnóstico de artrite por gota. No exame a fresco, os cristais de monourato de sódio, de acordo com suas características físicas, apresentam-se sob a forma de agulha, variando seu tamanho de 3-40 µm e, ao microscópio de luz polarizada, apresentam-se com intensa birrefringência com alongação negativa.<sup>60</sup>

Em geral, o nível de normalidade do ácido úrico sérico é de até 7 mg/mL para o sexo masculino e de 6,0-6,5 mg/mL para o sexo feminino. A uricosúria, isto é, o nível de ácido úrico na urina de 24 h situa-se entre 250-750 mL/24 h. A uricosúria tem importância para classificar os pacientes em hipo, normo e hiperexcretadores de ácido úrico; dessa forma, é de grande ajuda quando da prescrição de medicamentos uricosúricos. Não se deve prescrever uricosúricos em pacientes hiperexcretadores, correndo-se o risco de aumentar a sua excreção e contribuir para a formação de litíase renal.<sup>60</sup>

Em pacientes com gota, é sempre útil o estudo da função renal e do sedimento urinário, para se avaliar a possibilidade de nefropatia gotosa ou a existência de insuficiência renal, o que tem repercussão no planejamento terapêutico. Em função da grande prevalência de comorbidades em pacientes com gota, se faz necessária a dosagem de triglicérides, colesterol total e frações, glicemia, hemoglobina glicada e investigação para litíase renal.



**TABELA 5.10** Doenças por depósito de pirofosfato de cálcio

Metabólicas	Secundárias a dano articular
Hiperparatireoidismo	Osteoartrose
Hemocromatose	Hemofilia
Hipotireoidismo Ocronose Hipofosfatase	Trauma articular
Hipomagnesemia	Meniscectomia

## DOENÇA POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO

Nessa doença, não existe um equivalente sérico do ácido úrico, como na gota. Os exames aqui realizados têm a função de excluir a gota e identificar doenças metabólicas que podem se associar à doença por depósito de pirofosfato de cálcio, como o hiperparatireoidismo, a hemocromatose, a hipomagnesemia, a hipofosfatase, o hipotireoidismo e a ocronose. Além destas, a osteoartrite, comumente presente em pacientes idosos, pode apresentar deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, que podem contribuir para o processo inflamatório local (Tabela 5.10). Para tanto é útil a dosagem de cálcio e fósforo séricos e, na urina de 24 h, PTH, TSH, T4L, Mg, ferro sérico e capacidade de ligação do ferro.<sup>61</sup>

Em geral, o líquido sinovial é do tipo inflamatório e, menos frequentemente, pouco inflamatório. A análise a fresco ou sob microscópio de luz polarizada mostra os cristais de pirofosfato de cálcio na forma de barra ou romboide, variando em tamanho de 2-30 µm, com birrefringência negativa ou positiva, porém esta última com menor intensidade do que o cristal de monurato de sódio e alongação positiva.<sup>60</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. *J Bras Patol Med Lab.* 2007; 43(3):157-68.
- Dellavance A, Leser P, Andrade LEC. Análise crítica de autoanticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47:265-75.
- Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(1):191-200.
- Tan EM. Autoantibodies and autoimmunity: a three-decade perspective. A tribute to Henry G. Kunkel. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 815:1-14.
- van Venrooij WJ, Maini RN (Eds.). *Manual of biological markers of disease.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
- Nagele EP, Han M, Acharya NK et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS One.* 2013; 8(4):e60726.
- Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun.* 2013; 41:46-9.
- Conrad K, Tan EM, Humbel RL, Shoenfeld Y. Autoantibodies: diagnostic, pathogenic and prognostic relevance. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15(4):457-65.
- Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989; 44:93-151.
- Peter JB, Shoenfeld Y (Eds.). In: *Autoantibodies.* Amsterdã: Elsevier; 1996.
- Dellavance A, Cançado EL, Abrantes-Lemos CP, Harriz M, Marville V, Andrade LEC. Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Int.* 2012; 7:775-84.
- van Venrooij WJ, Maini RN (Eds.). *Manual of biological markers of disease.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
- Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity.* 2005; 38(1):47-54.
- González C, Garcia-Berrocal B, Herráez O, Navajo JA, González-Buitrago JM. Anti-nucleosome, anti-chromatin, anti-dsDNA, anti-histone antibody reactivity in systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42:266-72.
- Solomon DH, Kavanaugh AJ and Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4):434-44.
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(8):1420-2.
- Dellavance A, Nuccitelli B, Taliberti BH et al. 3º Consenso brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol.* 2009; 49(2):89-109.
- Dellavance A, Nuccitelli B, Taliberti BH et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2. *Rev Bras Reumatol.* 2003; 43(3):129-40.
- Dellavance A, Alvarenga RR, Rodrigues SH et al. Autoantibodies to 60kDa SS-A/Ro yield a specific nuclear myriad discrete fine speckled immunofluorescence pattern. *J Immunol Methods.* 2013; 390(1-2):35-40.
- Dellavance A, Gallindo C, Soares MG, Silva NP, Mortara RA, Andrade LE. Redefining the Scl-70 indirect immunofluorescence pattern: autoantibodies to DNA topoisomerase I yield a specific compound immunofluorescence pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(6):632-7.
- Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol.* 2005; 32(11):2144-9.
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9):1601-11.
- Hilário MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LE. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr.* 2004; 43:637-42.
- Santos LM et al. Prevalência e valor prognóstico de anticorpos antinucleares em indivíduos idosos. *Rev Bras Reumatol.* 1997; 37:323-8.
- Fernandez SAV et al. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2003; 58:315-9.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25(11):1271-7.
- Pisetsky DS. Standardization of anti-DNA antibody assays. *Immunol Res.* 2013; 56(2-3):420-4.



28. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(2):97-106.
29. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(8):1273-9.
30. De Groot PG, Urbanus RT. Screening: Guidelines for antiphospholipid antibody detection. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 8(3):125-6.
31. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(1):1-10.
32. Willis R and Pierangeli SS. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1285(1):44-58.
33. Nienhuis RL, Mandema E. A New serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964; 23:302-5.
34. Youinou P, Serre G. The antiperinuclear factor and antikeratin antibody systems. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 107(4):508-18.
35. Sebbag M, Simon M, Vincent C et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1995; 95(6):2672-9.
36. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(3):180-7.
37. Schellekens GA, De Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998; 101(1):273-81.
38. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):155-63.
39. Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M et al. Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(8): 953-7.
40. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M et al. International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13(1):77-83.
41. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(2):112-6.
42. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(14):1058-66.
43. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(15):1140-4.
44. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002; 418(6893):41-9.
45. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21(2):115-37.
46. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423(6937):337-42.
47. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev.* 1993; 14(4):424-42.
48. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell.* 2006; 127(3):469-80.
49. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn.* 2006; 235(1):176-90.
50. Lian JB, Javed A, Zaidi SK et al. Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2004; 14(1-2):1-41.
51. Ross FP. M-CSF, c-Fms, and signaling in osteoclasts and their precursors. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1068:110-6.
52. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354(21):2250-61.
53. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med.* 2001; 7(6):259-64.
54. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ et al. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene.* 2012; 492(1):1-18.
55. Gamie Z, Korres N, Leonidou A, Gray AC, Tsiridis E et al. Sclerostin monoclonal antibodies on bone metabolism and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21(10): 1523-34.
56. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med.* 1991; 42:17-24.
57. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999; 20(3):345-57.
58. Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2010; 65(4):301-07.
59. Nishizawa YOH, Miura M, Inaba M et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2013; 31(1):1-15.
60. Ferrari AJL. Artropatias por depósitos de cristal. *Sinopse Reumatol.* 2001; 3:59-68.
61. Schumacher HR, Reginato AJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystals. In: *Atlas of synovial fluid analysis and crystal identification.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 121-32.



# Imaginologia

Evandro Barros Naves

Joaquim E. G. Gomes

José Alexandre Mendonça

Aléxia M. Abuhid Lopes

## INTRODUÇÃO

Existem várias modalidades de exames de imagem que ajudam a esclarecer o diagnóstico, avaliar a extensão das lesões e acompanhar a evolução do tratamento das doenças reumáticas.

Os aperfeiçoamentos tecnológicos aparecem a cada dia, aumentando a capacidade diagnóstica, numa evolução tão complexa que pode perturbar o médico, que fica perdido diante de um enovelado de métodos.

Os exames podem ficar muito dispendiosos e até aumentar os riscos, quando são mais invasivos. Qual o melhor método para iniciar a propedêutica e acompanhar a evolução do tratamento?

O imaginologista pode ajudar o clínico nessa escolha, devendo este fornecer-lhe subsídios, como a suspeita clínica, principalmente. O bom entendimento entre clínico e imaginologista é fundamental, devendo-se começar pelo método mais simples e, depois, conforme a necessidade, partir para os mais sofisticados. Para isso, é necessário conhecer os princípios básicos de cada método, assim como suas indicações principais.

## MÉTODOS DE EXAMES

### RADIOGRAFIA

Método mais antigo, conhecido e abrangente, muitas vezes é suficiente para diagnosticar e acompanhar a evolução do tratamento, pois fornece excelente imagem da estrutura óssea, enquanto as chamadas partes moles – cartilagem, músculo, tendão, cápsula e líquidos nos tecidos e articulações – são mostradas parcialmente. Para essas estruturas, outros métodos serão indicados, conforme a necessidade de cada caso.

Dentro da radiologia convencional existem variadas incidências, próprias para casos especiais, que podem ser pedidas pelo

clínico ou sugeridas pelo imaginologista, mas de uma maneira geral duas incidências são necessárias: anteroposterior (AP) e perfil. Quando o perfil não é possível, faz-se incidência oblíqua, isto é, procurando ver em dois ângulos diferentes. Muitas vezes é necessário examinar o lado oposto, não comprometido pela doença, especialmente em crianças ou em patologias iniciais, para comparação.

O conhecimento do aspecto radiológico normal é indispensável, e, para evitar diagnósticos falsos positivos, é sempre aconselhável consultar livros-texto especializados sobre variações do normal, assim como radiografias anteriores, para verificar a evolução da doença.

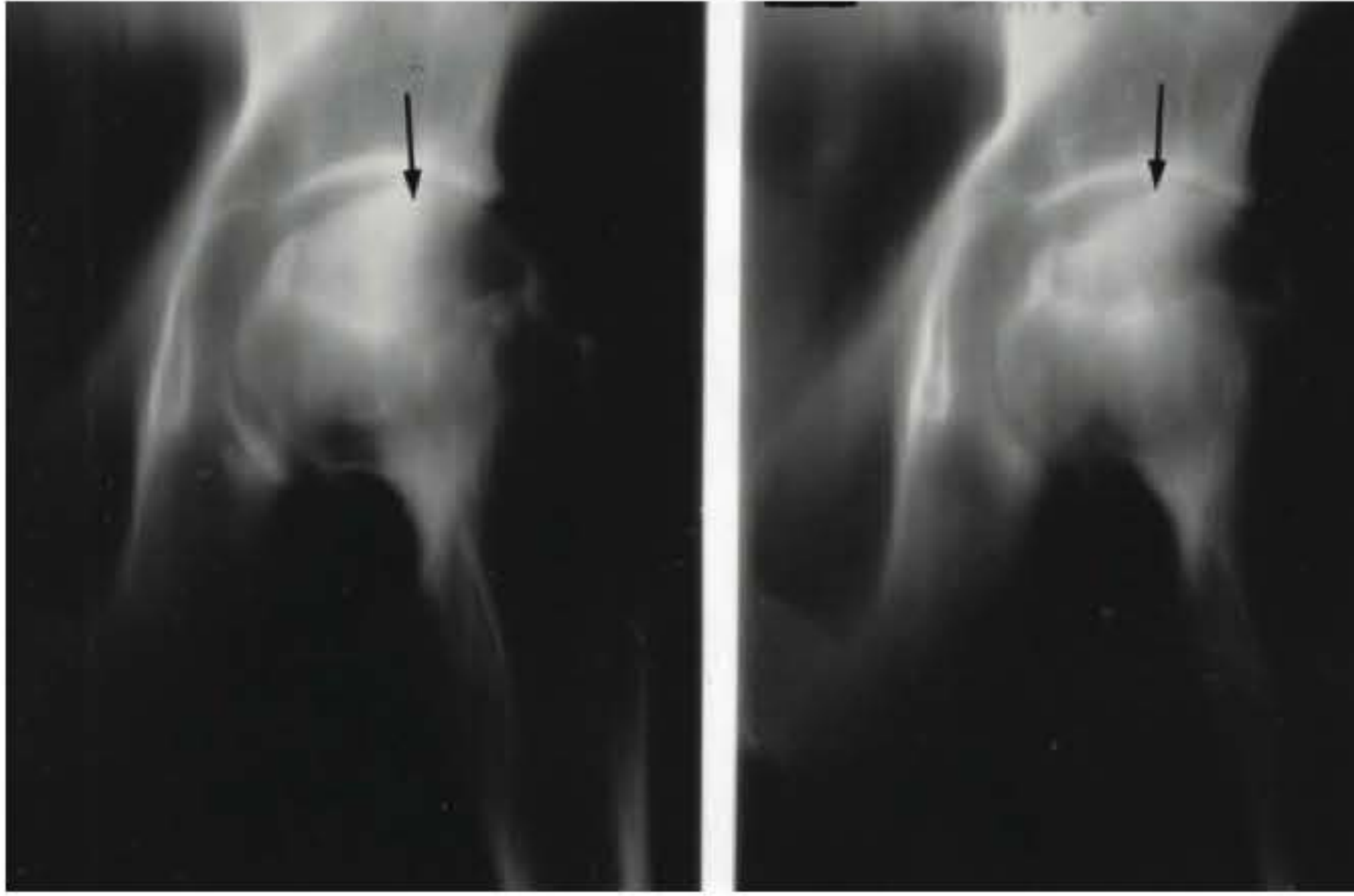
A radiologia convencional usa os já muito conhecidos raios X, uma energia eletromagnética produzida pela ampola de Röntgen ou tubo de raios X. Esses raios, atravessando a região examinada, são parcialmente absorvidos por ela, produzindo uma imagem que é vista no écran fluoroscópico – radioscopia, gravada em filmes – radiografia ou digitalizada – radiografia digital. A radioscopia pode ser intensificada, televisionada e, sendo um método dinâmico, ajuda na execução de exames como os do aparelho digestivo, mielografia ou guia para biópsias. A radiografia é o documento que será estudado pelo clínico e pelo imaginologista, servindo para futuras comparações.

### PLANIGRAFIA OU TOMOGRAFIA LINEAR

É a radiografia feita em cortes ou secções, usando o movimento antagônico do tubo de raios X e do filme durante a exposição aos raios. Nesse movimento existe um eixo fixo durante todo o tempo, gravando a imagem nítida no filme. O que fica antes ou depois desse eixo desaparece com o movimento. Assim, a imagem, em cortes ou tomos, é mais nítida, por não haver superposição de tecidos (Figura 6.1).

É método útil em centros onde não estejam disponíveis a tomografia computadorizada (TC) e/ou a ressonância magnética (RM).





**FIGURA 6.1** Necrose avascular. Planigrafia linear da coxofemoral em AP mostra a osteólise da cabeça femoral sem superposição de tecidos.

### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC é um método seccional de imagem que utiliza raios X e detectores ligados a um computador, o qual forma imagens produzidas por uma reconstrução de projeções radiográficas múltiplas, fornecendo melhor diferenciação entre as densidades dos diversos tecidos moles, além da parte óssea. É possível realizar cortes axiais diretos de qualquer parte do corpo, além de cortes coronais de crânio, face e extremidades, principalmente. Com o trabalho de computação, podem-se obter reconstruções em qualquer plano e até mesmo tridimensionais.

Mais sensível que as radiografias convencionais, por ser isenta de superposições e mostrar diferenças entre os tecidos, é adequada ao estudo de todo o corpo, visualizando estruturas intracranianas, órgãos intratorácicos, abdominais, pélvicos e articulações em geral, como coxofemorais, sacroilíacas, esternoclaviculares, interapofisárias e uncovertebrais.

Entre suas principais aplicações em doenças reumáticas estão: avaliações da coluna vertebral e discos intervertebrais; estudos articulares; exclusão de situações que podem simular doença articular, sendo útil nesses casos para avaliação de trauma pélvico, detectando fraturas acetabulares discretas e pequenos fragmentos intra-articulares; detecção de erosões, osteofitose, diástase, subluxação, anquilose; e avaliação da interface osso-prótese.

No estudo da coluna vertebral pode avaliar, entre outras coisas, estenose de canal medular, espondilólise, espondilolistese e hérnias discais, tornando muitas vezes desnecessária a utilização de métodos invasivos, como mielografia ou discografia.

### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A imagem por RM é hoje um método diagnóstico estabelecido na prática clínica e se encontra em crescente desenvolvimento. Devido à sua alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais. Todos os métodos diagnósticos por imagem são coadjuvantes na avaliação das doenças reumáticas. A RM é um método não invasivo que tem contribuído, em várias situações, para o diagnóstico precoce,

permitindo o uso de medicamentos modificadores da doença e evitando, assim, a evolução para um dano irreversível.

O paciente é submetido a um campo magnético muito potente, e o aparelho consiste em um gerador (magneto) que emite pulsos de radiofrequência que são absorvidos por bobinas receptoras específicas para cada região de estudo. A leitura é feita por um computador com base na concentração de prótons de hidrogênio de cada tecido, obtendo-se imagens com intensidades de sinal diferentes em uma escala de cinza. O exame permite a realização de imagens nos planos transversal, coronal, sagital e oblíquos sem a necessidade de se mudar a posição do paciente.

A análise das características fisiológicas e patológicas de um tecido é baseada na forma de apresentação do mesmo em “intensidade de sinal” nas várias sequências processadas, que são T1, T2, *short tau inversion recovery* (STIR) e Fat Sat. Sequências T1 são mais anatômicas e fundamentais na avaliação das medulas ósseas amarela (gordurosa) e vermelha (hematopoiética), de forma que processos como edema, esclerose e infiltração primária ou secundária do osso medular vão se apresentar com baixo sinal, hipointensos, em T1. Nas sequências T2, tanto a medula óssea vermelha quanto a amarela têm sinal similar e se apresentam hiperintensas relativamente ao sinal do músculo e menos intensas que o sinal da água (p. ex.: o líquido sinovial). As sequências T2 com supressão de gordura (Fat Sat e STIR) aumentam a sensibilidade na detecção da água livre e patológica, ou seja, processos inflamatórios, tumorais ou infiltrativos vão “brilhar”, ser realçados nessas sequências, permitindo a identificação de alterações sutis na medula óssea e nas partes moles. Todas essas sequências são importantes e complementares entre si, de forma que o conhecimento das características de sinal dos tecidos, patológicos ou não, nas várias sequências, permitirá ao radiologista um diagnóstico final por imagem em RM.

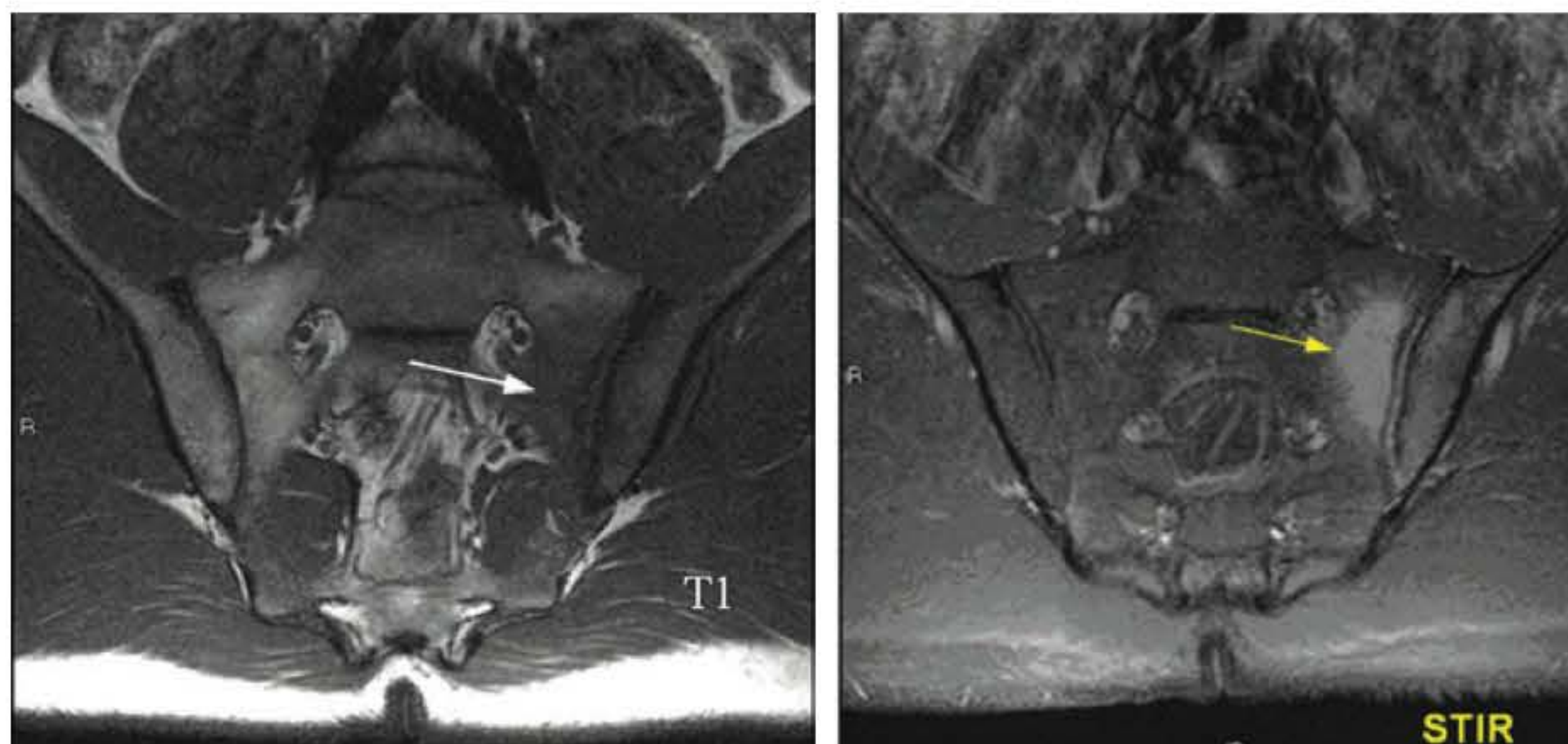
A RM do sistema musculoesquelético é de grande valia, uma vez que as imagens produzidas apresentam um excelente contraste entre os tecidos moles e o osso; a cartilagem articular, a fibrocartilagem, a cortical e a medula óssea, além da musculatura, podem ser facilmente distinguidas pela intensidade de sinal que cada tecido produz nas diversas sequências obtidas, como supracitado.

Os pontos fortes da RM a serem considerados são: capacidade de análise direta do tecido ósseo, o que terá implicações distintas nas várias patologias, como será subsequentemente exposto; abordagem mais detalhada das superfícies articulares; avaliação da membrana sinovial quanto à atividade das doenças; elevada acuidade na avaliação das estruturas anatômicas ósseas e de partes moles, entre outras vantagens.

A RM é um exame importante na avaliação de várias doenças reumáticas, como artrite reumatoide (AR), espondiloartrites, artrite por cristais (gota, condrocalcinose), artrite séptica, artrites degenerativas, além das miopatias inflamatórias. Entre os métodos de imagem disponíveis é o que apresenta a melhor sensibilidade na detecção da inflamação sinovial ativa, o que vai ter implicações na evolução das doenças, sobretudo no que se refere à AR, possibilitando diagnóstico e tratamento precoces.<sup>1</sup> Também auxilia no diagnóstico diferencial das artropatias.

Embora a RM ainda tenha um alto custo, suas principais vantagens são: não utiliza radiação ionizante, é um método não invasivo e usa uma substância de contraste (gadolínio) menos





**FIGURA 6.2** Paciente de 22 anos, HLA B27+, HF+, passado de uveíte. RM em T1 e STIR demonstra áreas de edema ósseo subcondral (seta) nas margens sacral e ilíaca, representando fase inflamatória aguda de espondilite anquilosante, mais bem demonstrada nas sequências STIR.

**alergênica e com menor toxicidade.** O custo elevado do exame deve ser analisado no contexto de cada paciente, avaliando-se o benefício de um diagnóstico precoce. **Tem como contraindicações absolutas pacientes com marca-passos e cliques de aneurisma cerebral do tipo ferromagnético.** Como contraindicação relativa, a presença de próteses nas regiões a serem examinadas, uma vez que já existem técnicas com supressão de metais que minimizam de forma considerável os artefatos gerados pelas próteses.

Apesar da extensa gama de patologias, abordaremos de forma sucinta alguns aspectos por RM que possam auxiliar de forma prática o colega reumatologista em seu dia a dia.

### Espondiloartrites (EpA)

Técnica de RM: para a detecção dos sinais de inflamação aguda e ativa é imprescindível o uso de sequências T2 sensíveis (DP/T2) ou STIR, com supressão de gordura (Fat Sat); e para avaliação do dano estrutural são úteis as sequências T1 em planos paralelos (cortes axiais) e perpendiculares (cortes coronais) ao grande eixo do sacro. A sequência com maiores sensibilidade e especificidade na detecção do edema medular ósseo periarticular é a STIR, pois, como previamente exposto, acentua o edema à medida que suprime o sinal da medula óssea gordurosa, diferenciando-a de líquido.

O uso do contraste paramagnético (gadolínio) não é obrigatório, entretanto pode reforçar o diagnóstico em casos de erosões subcondrais < 2 mm e de sinovite e capsulointesite, diante do realce anômalo dos espaços articulares e das ênteses pós-contraste, respectivamente.<sup>2</sup>

### Abordagem das articulações sacroilíacas

Um consenso produzido pela Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS), o Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT), recentemente estabeleceu os critérios para se considerar a presença de sacroiliite à RM.<sup>3</sup> No caso de um sinal (lesão), este deve estar presente em pelo menos 2 cortes. Se existe mais de um sinal (lesão) em um único corte, já é o suficiente.<sup>3-5</sup> Segundo a ASAS, a RM das sacroilíacas seria o exame de imagem mais pertinente para o diagnóstico e a classificação

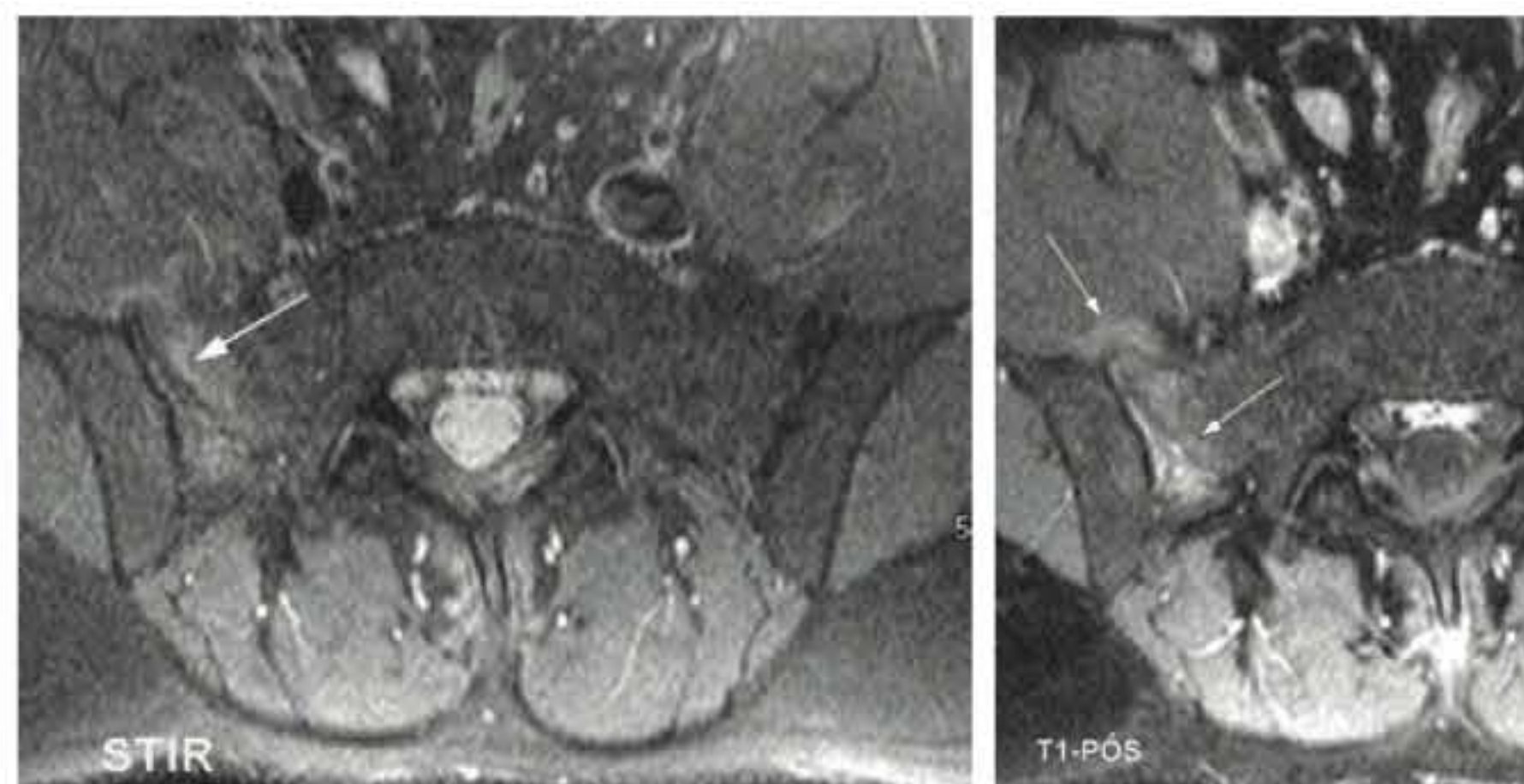
das espondiloartrites axiais precoces infrarradiográficas, além de avaliar inflamação em pacientes sob tratamento com medicamentos antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).<sup>3,4</sup> Essas considerações são mais bem abordadas no capítulo “Espondiloartrites” (Capítulo 23).

### Critérios ASAS-OMERACT no diagnóstico das EpAs por ressonância magnética

#### LESÕES INFLAMATÓRIAS

A mais importante delas, refletindo processo inflamatório agudo, é o edema ósseo subcondral, unilateral na fase precoce da moléstia, geralmente envolvendo a margem ilíaca da articulação e podendo atingir a margem sacral, traduzido por uma área de hiperintensidade de sinal em T2-Fat Sat e STIR e hipointensidade de sinal em T1 (Figura 6.2). Quanto mais brilhante for o edema nessas sequências, maior será a probabilidade de refletir inflamação ativa.<sup>3-6</sup>

Entesite e capsulite. As sequências STIR são sensíveis ainda aos focos de edema dos ligamentos interósseos no espaço retroarticular e da cápsula e de sua inserção óssea, sofrendo reforço pós-contraste, sendo mais bem definidas nas sequências pós-contraste (Figura 6.3). O acometimento dos tubérculos sacrais



**FIGURA 6.3** Paciente com dor inflamatória baixa responsiva a AIN, 29 anos, 9 meses de evolução da dor; HLA B27+. RM STIR mostra osteíte da margem sacral e espessamento e edema da cápsula e do ligamento interósseo, com realce pós-contraste dos elementos citados reforçando os achados de capsulite e entesite.



posterolaterais, correspondendo a uma entesite dos ligamentos ilioconjugados, parece ser um sinal muito característico.<sup>7</sup>

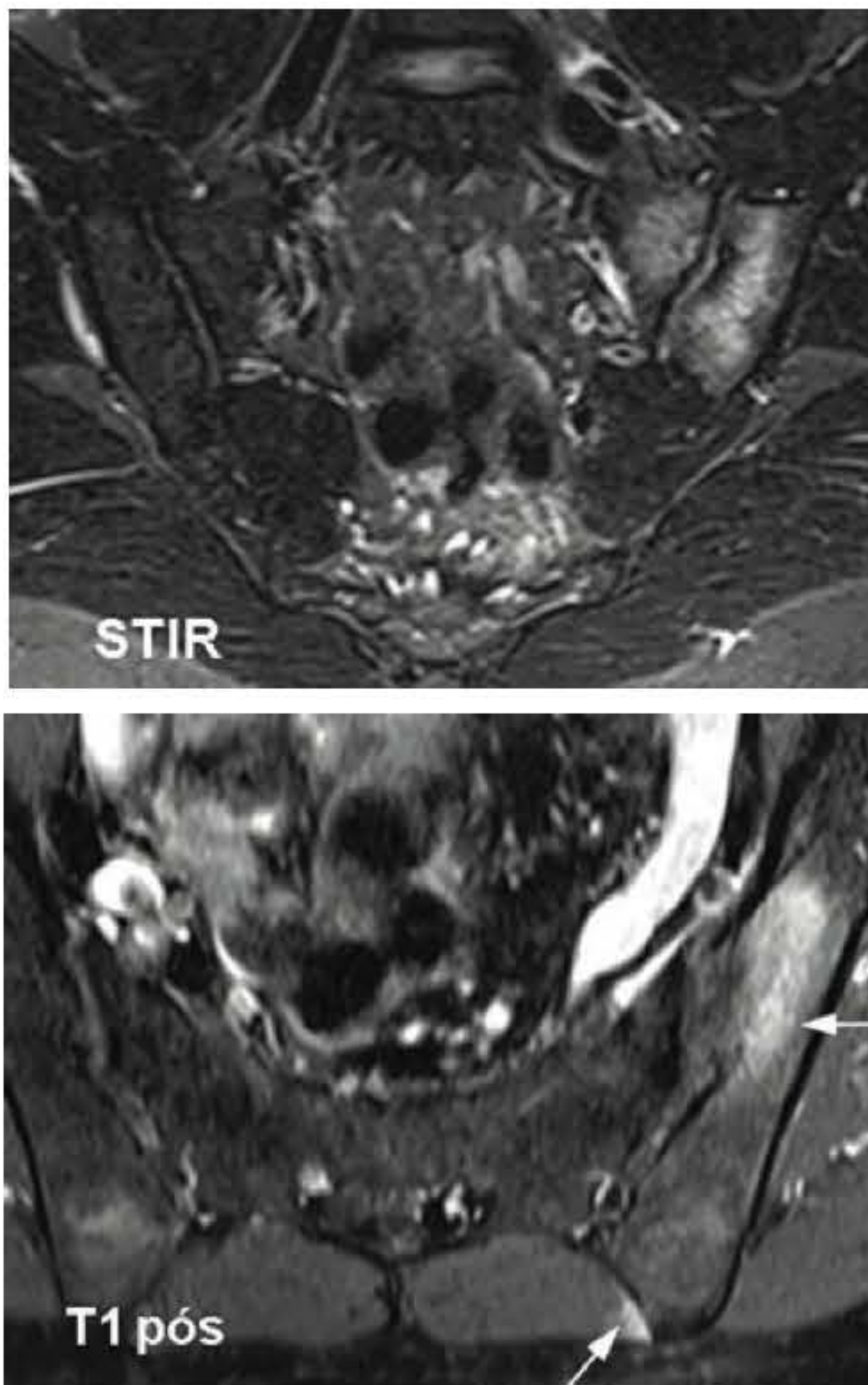
**Sinovite.** Corresponde à captação de contraste paramagnético no interior da porção sinovial do espaço articular e não deve ser valorizada se for um achado isolado.<sup>8</sup>

Mais tardiamente, a RM mostra a destruição da cartilagem por granulomas inflamatórios, sob a forma de áreas de desaparecimento do sinal intermediário normal da cartilagem em T1 e de focos de hipersinal em T2, observadas em 60% dos casos.<sup>9</sup>

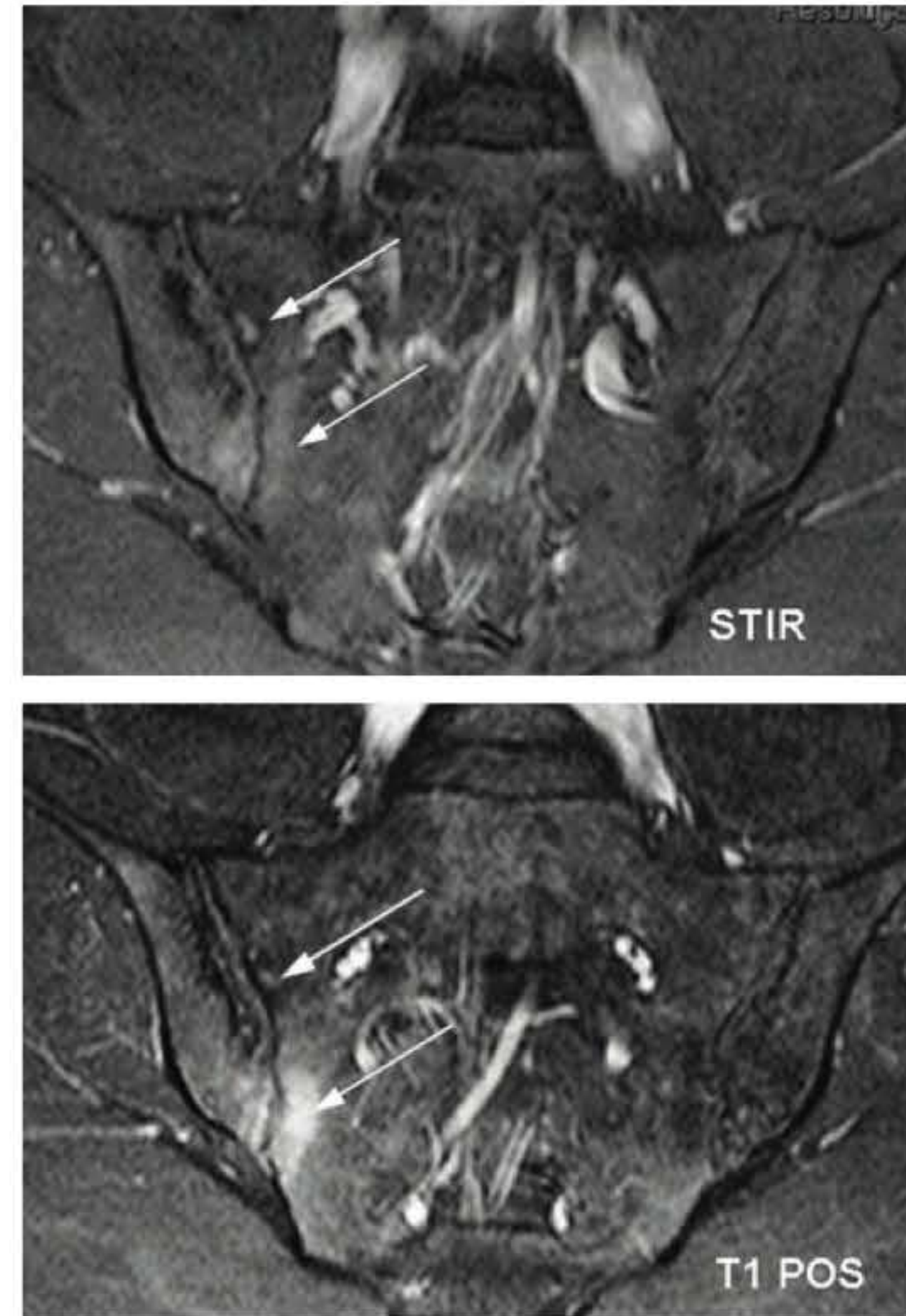
#### LESÕES ESTRUTURAIS

Erosões subcondrais (a marca registrada das EpAs) são demonstradas por entalhes mais ou menos profundos da cortical óssea subcondral, de permeio aos focos de edema, dando à cortical um aspecto irregular e levando a um pseudoaumento da interlinha articular (Figuras 6.4 e 6.5). Se < 1 mm, podem ser difíceis de serem reconhecidas no interior do edema subcondral, situação em que se privilegia o uso do contraste, facilitando o diagnóstico (Figura 6.5).

Áreas de esclerose óssea subcondral > 5 mm de extensão transversal aparecem como faixas de baixo sinal em todas as sequências (Figuras 6.5 e 6.6). A RM pode evidenciar zonas de atividade inflamatória de permeio à esclerose, diante de focos de hipersinal T2 que se reforçam pelo contraste (Figura 6.7).



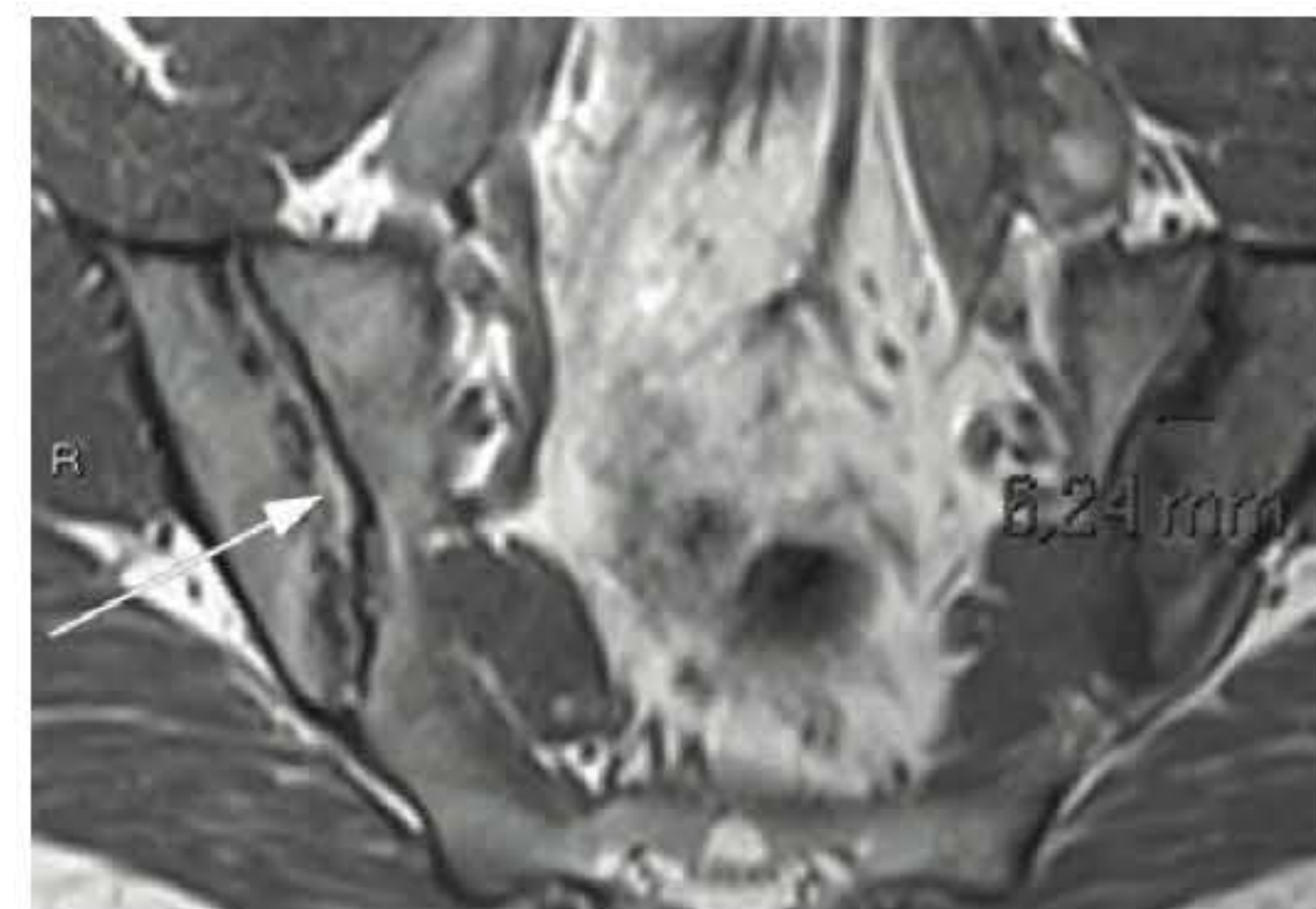
**FIGURA 6.4** Paciente do sexo masculino, 30 anos, com dor lombar há mais de 10 anos e recente uveíte. RM STIR mostra, além do edema ósseo das margens articulares, erosões ósseas subcondrais e sinovite diante de perda da cortical e aumento do sinal do espaço articular, respectivamente. RM T1 pós-contraste mostra o reforço do edema ósseo/osteíte nas margens articulares e tubérculo sacral à esquerda (abaixo).



**FIGURA 6.5** Paciente de 29 anos com lombalgia baixa e suspeita de EpA. RM STIR demonstra aspecto “serrilhado” das margens articulares, maior à direita, devido a erosões e cistos subcondrais, e esclerose subcondral ilíaca. Em T1 pós-contraste, o reforço do edema ósseo e das erosões/cisto implica doença ativa.

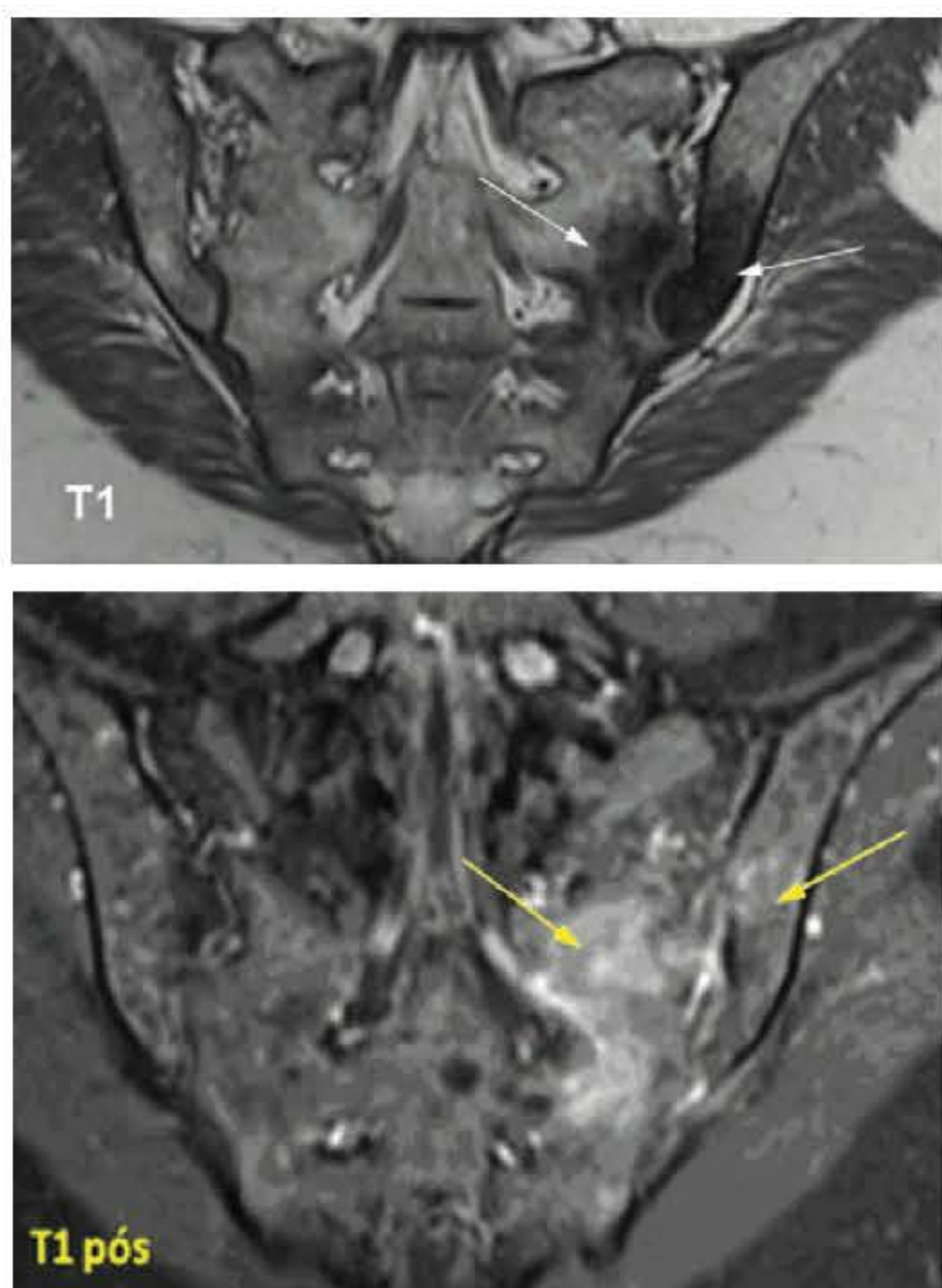
Áreas de conversão gordurosa do osso subcondral ou subligamentar, visíveis caracteristicamente na sequência T1,<sup>3-6</sup> correspondem a sequela do edema ósseo, representando a fase final da inflamação, nos moldes do que ocorre nos platôs vertebrais na discartrose, segundo classificação de Modic *et al.*<sup>10</sup> (Figura 6.8). São mais frequentes na espondilite anquilosante.

A anquilose, estágio final da moléstia, pode ser de difícil reconhecimento pela RM, que demonstra um aspecto de sacroilíaca “fantasma” em T1 (Figura 6.9).

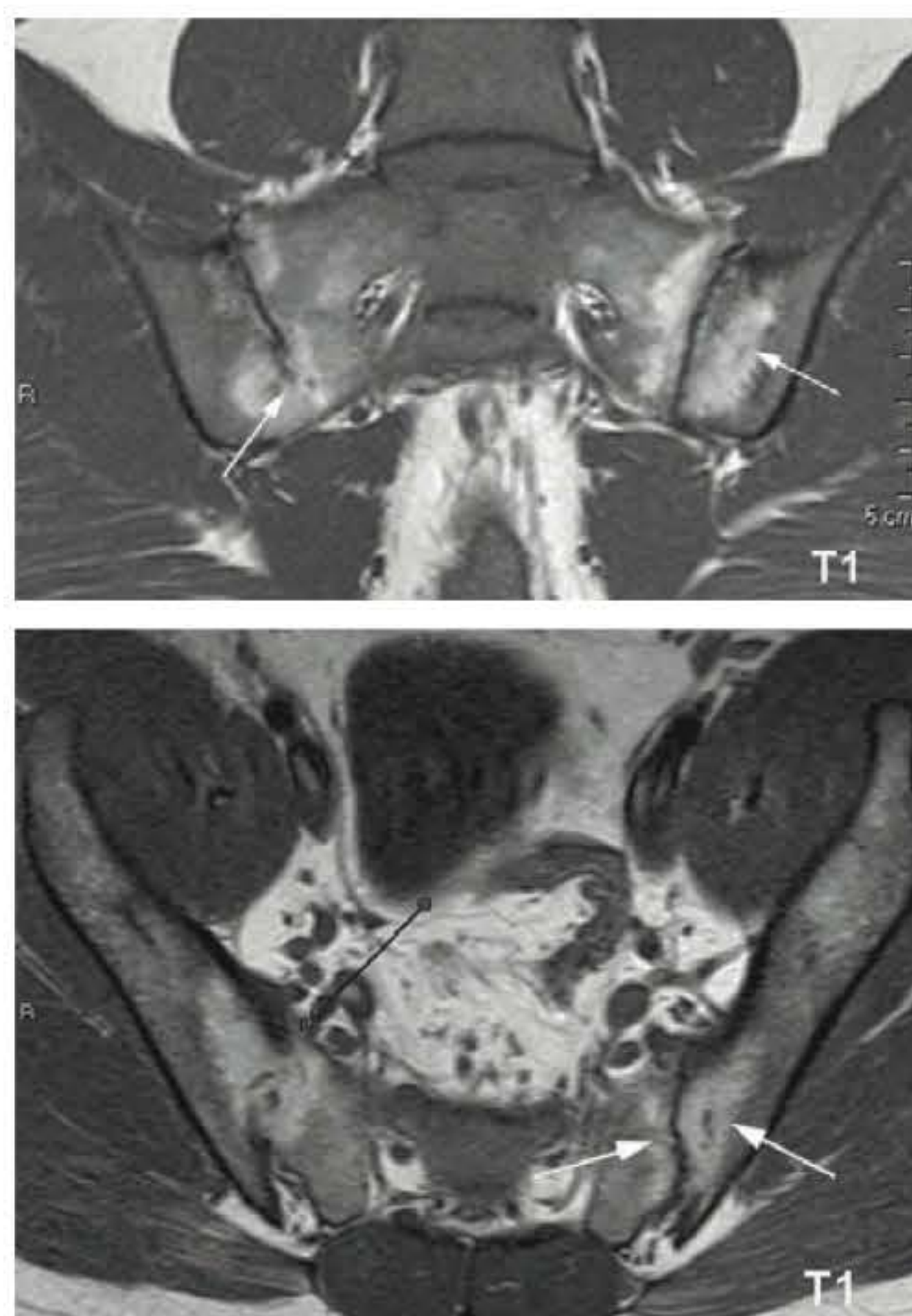


**FIGURA 6.6** RM T1 demonstra o dano estrutural estabelecido pelas áreas de esclerose óssea subcondral (seta) acompanhando as erosões, de forma característica, como bandas de hipossinal com extensão transversal > 5 mm.

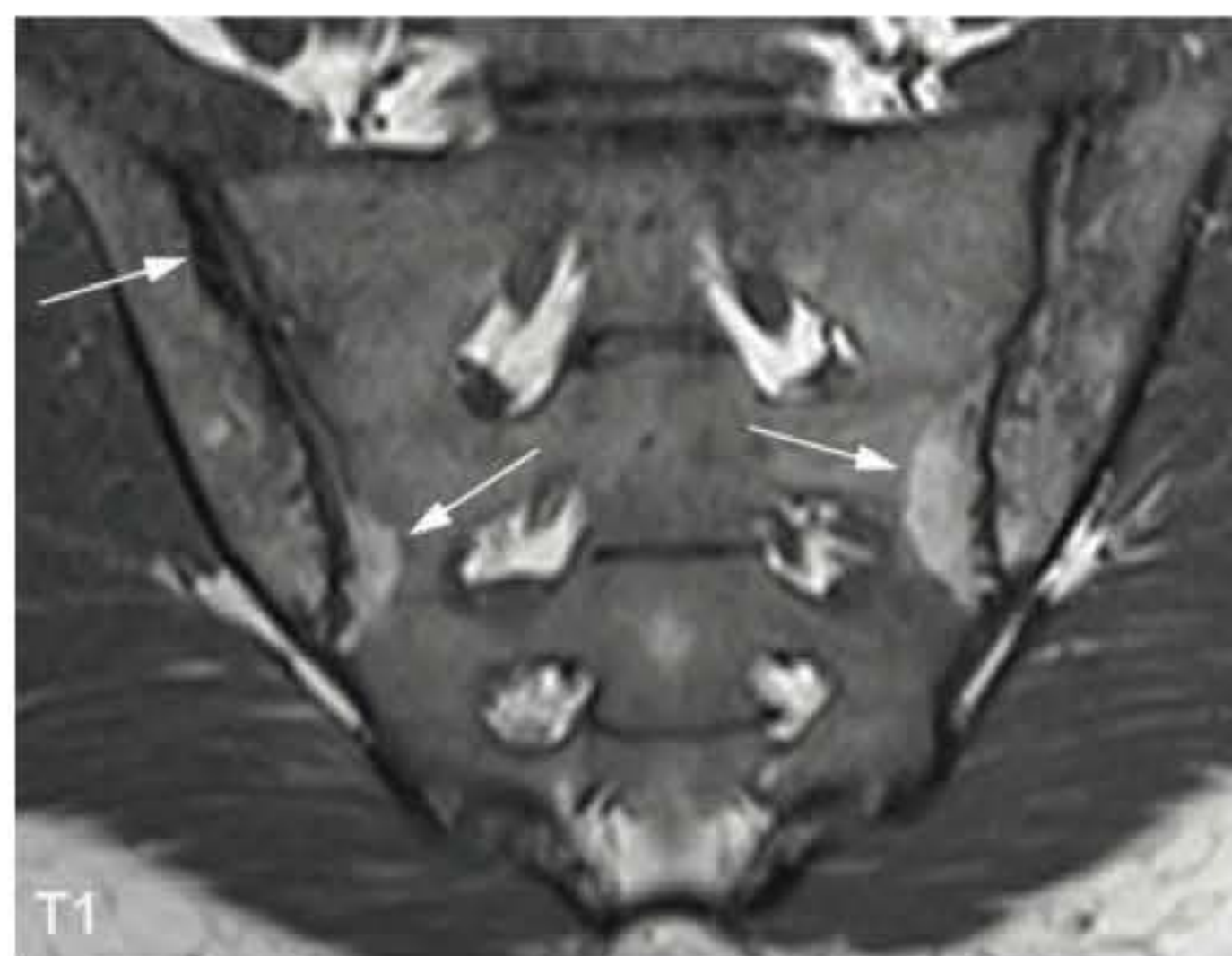




**FIGURA 6.7** Paciente portadora de psoríase, cujas áreas de extensa esclerose subcondral na transição das porções ligamentar e sinovial da articulação (T1) mostram intenso realce pós-contraste de permeio às zonas de esclerose. Há ainda sinovite ativa, dado o brilho pós-contraste no interior do espaço articular.



**FIGURA 6.9** RM T1 em planos coronal e axial de paciente do sexo masculino, 29 anos e diagnóstico de espondilite anquilosante apenas em fevereiro de 2011. Além das áreas bilaterais e simétricas de reposição gordurosa do osso subcondral, já existe ponte óssea (anquilose – seta única na sacroilíaca direita).



**FIGURA 6.8** Paciente do sexo masculino, 27 anos, 9 anos de evolução de EpA RM T1 resalta o dano estrutural residual por meio das bandas sequelares de reposição gordurosa da medula óssea, indicativas de fase crônica da moléstia.

### Espondiloartrites: abordagem da coluna cervical, torácica e lombar

Os critérios diagnósticos da ASAS incluem apenas a RM das sacroilíacas, entretanto a identificação das lesões inflamatórias na coluna reforça o diagnóstico das EpAs, que se baseia nas mesmas considerações da semiologia por RM das sacroilíacas, objetivando a detecção da inflamação das ênteses fibrocartilaginosas nas fases aguda (inflamatória) e crônica (do dano estrutural), respectivamente, nos achados nas sequências T2-Fat Sat e/ou STIR e T1.

### TÉCNICA DE RM

Avaliação de C1 a S2, em pelo menos 2 planos (sagital imprescindível e axial/coronal adicionais, caso necessário) e 2 ponderações (T2-Fat Sat/STIR e T1),<sup>6,11,12</sup> os cortes devendo cobrir todo o corpo vertebral de um lado a outro, incluindo os elementos posteriores. Se possível, proceder à avaliação do segmento toracolumbar (dada a maior incidência de lesões) e das sacroilíacas pelo mesmo radiologista, em um mesmo tempo de exame, o que reforça a sensibilidade e a especificidade diagnósticas.<sup>6,8,11,12</sup>

### LESÕES INFLAMATÓRIAS

Edema ósseo/osteíte e entesite são os elementos mais relevantes.<sup>6,8,11,13,14</sup> Os focos típicos de osteíte ou focos de espondilite, assim renomeados com base nos achados de RM, primeiramente descritos por Romanus em 1952, são vistos como focos de edema de configuração triangular nos cantos anterior e/ou posterior dos corpos vertebrais, podendo atingir todo o corpo vertebral. O achado de 3 ou mais destes focos é altamente sugestivo de EpA axial,<sup>6,8,13-15</sup> especialmente em faixa etária mais jovem, em que alterações degenerativas têm menor peso no diagnóstico diferencial (Figura 6.10).

Lesões inflamatórias das articulações facetárias e costovertebrais, sítios anatômicos ricos em fibrocartilagem e particularmente afetados nas espondilites, são vistas sob a forma de edema ósseo subcondral, estendendo-se aos cantos posterossuperiores das vértebras, a partir dos pedículos, podendo ainda envolver os ligamentos relacionados com os processos espinhosos vertebrais (Figura 6.11).





**FIGURA 6.10** RM STIR e T1 mostra focos difusos de espondilite ou osteíte anterior e posterior representados por áreas de edema de configuração triangular nos cantos vertebrais, hiperintensos em STIR e hipointensos em T1. Em número superior a três, são achados típicos da fase inflamatória das EpAs. Associa-se forma localizada da espondilodiscite, representada por erosão hemicircular no aspecto central dos platôs vertebrais, acompanhada por halo de edema ósseo.



**FIGURA 6.11** Vários focos de osteíte anterior, captantes do contraste (T1 pós-contraste). Observamos envolvimento dos elementos posteriores, como artrite da articulação costovertebral em T12. Em anexo, o comprometimento concomitante das sacroilíacas na RM STIR.

Espondilodiscite de Andersson, que corresponde à inflamação dos discos e platôs vertebrais, é representada por erosões envolvidas por edema ósseo, as quais podem ser focalizadas (centrais ou marginais) (Figura 6.10) ou difusas, de uma margem à outra do platô (forma extensiva). Esta última forma deve ser considerada com cautela,<sup>13</sup> diante da semelhança de achados com as lesões degenerativas e infecciosas.

#### LESÕES ESTRUTURAIS

Focos de reposição gordurosa da medula óssea nos cantos vertebrais, encontrados especialmente na espondilite anquilosante, principalmente se na população jovem e em número superior a 4, favorecem o diagnóstico de uma EpA axial. São focos triangulares brilhantes e isointensos à gordura em T1 que correspondem à evolução dos focos de osteíte da fase inflamatória, podendo vir a ser acompanhados de sindesmófitos a longo prazo (Figura 6.12).<sup>8,13-15</sup>

Sindesmófitos são neoformações ósseas típicas anteriores, posteriores ou laterais aos corpos vertebrais, as quais se desenvolvem no decorrer da moléstia, nos sítios de inflamação da unidade tendão-ligamento junto à sua inserção óssea.<sup>6,8</sup>

Anquilose (sindesmófitos em ponte) é um achado irreversível das EpAs axiais, condicionando a modificação das curvaturas da coluna e restrição de sua mobilidade (Figura 6.13).<sup>8</sup>

#### Abordagem das artropatias periféricas

##### TÉCNICA DE RM

A utilização de aparelhos de ressonância de alto campo (1,5-3 Teslas), de bobinas dedicadas de superfície e de contraste paramagnético (gadolínio) é fator técnico relevante.<sup>1,16</sup> Quando



**FIGURA 6.12** Paciente em fase crônica da espondilite anquilosante. RM T1 demonstra os focos de reposição gordurosa – “Romanus gorduroso” – brilhantes nos cantos anteriores de mais de 4 vértebras, lesões essas suprimidas nas sequência STIR, confirmando sua natureza gordurosa. Note como a sequência STIR não é sensível na fase de dano estrutural da doença.





**FIGURA 6.13** Anquilose transdiscal em 3 segmentos da coluna torácica em fase crônica de dano estrutural, resultando em aumento da cifose dorsal fisiológica. Várias lesões estruturais são observadas também na coluna lombossacra.

a artropatia suspeita for bilateral, pode-se estudar, a princípio, o membro dominante, o mais doloroso. Estudos na literatura sugerem avaliação bilateral em um só tempo, entretanto, nessa situação, tem de ser utilizada uma bobina de maior campo, o que comprometerá a qualidade das imagens e o diagnóstico de alterações como pequenas erosões sinoviais debutantes.<sup>17-19</sup> Sequências T2 sensíveis com supressão de gordura, como STIR e densidade de prótons (DP) Fat Sat, são imprescindíveis no diagnóstico do edema ósseo e da sinovite; a sequência que enfatiza as características de suscetibilidade magnética de um tecido, como a gradiente echo T2\*, confirmará o diagnóstico de sinovite vilonodular pigmentosa.

O método demonstra o acometimento inflamatório intra-articular, fazendo distinção entre o derrame e a sinovite por meio da injeção do contraste paramagnético (gadolínio).<sup>1-16</sup> A sinovial normal é fina e não capta contraste, ao passo que, no caso de



**FIGURA 6.14** Paciente portadora de AR. RM mostra volumoso cisto de Baker e grande derrame articular, de permeio ao qual se observa tecido sinovial anômalo "escurecido" preenchendo o recesso medial da bursa suprapatelar e o recesso dos ligamentos cruzados (setas). No interior do cisto de Baker existem corpúsculos de arroz (*rice bodies*) comumente encontrados na AR, apesar de não serem patognomônicos da mesma.

sinovite, existe uma captação do mesmo e a sinovial apresenta-se com mais de 2 mm de espessura. Permite, ainda, a detecção da sinovite ativa específica, o que duplica o risco de erosão óssea subsequente.<sup>17</sup> A presença de grandes coleções intra-articulares e bursais à RM e de tecido anômalo de permeio ao derrame é sugestiva de patologia reumática de base (Gota, AR etc.) (Figura 6.14).

Repercussão óssea das artrites erosivas: o edema ósseo é considerado um marcador bem precoce da inflamação. Na AR pode se correlacionar com níveis elevados das provas inflamatórias. É fator preditivo de erosões subcondrais, de origem sinovial, precedendo as mesmas, e anuncia o dano estrutural que está por vir.<sup>1</sup> A descoberta do edema ósseo na RM na fase precoce da AR possibilitará o tratamento antes que o dano estrutural se estabeleça, sobretudo nos primeiros meses de evolução da moléstia (Figura 6.15).<sup>1</sup>

A erosão óssea subcondral de origem sinovial à RM se caracteriza por uma anomalia de sinal focal, hipointensa em T1, hiperintensa em T2, que capta o contraste paramagnético, em



**FIGURA 6.15** Diagnóstico precoce infrarradiográfico da AIJ em uma criança de 9 anos. RM em STIR, T1 e T1 pós-contraste demonstra difuso edema ósseo associado a sinovite dos compartimentos carpais (setas), com reforço da sinovial pós-contraste, sem dano estrutural estabelecido.

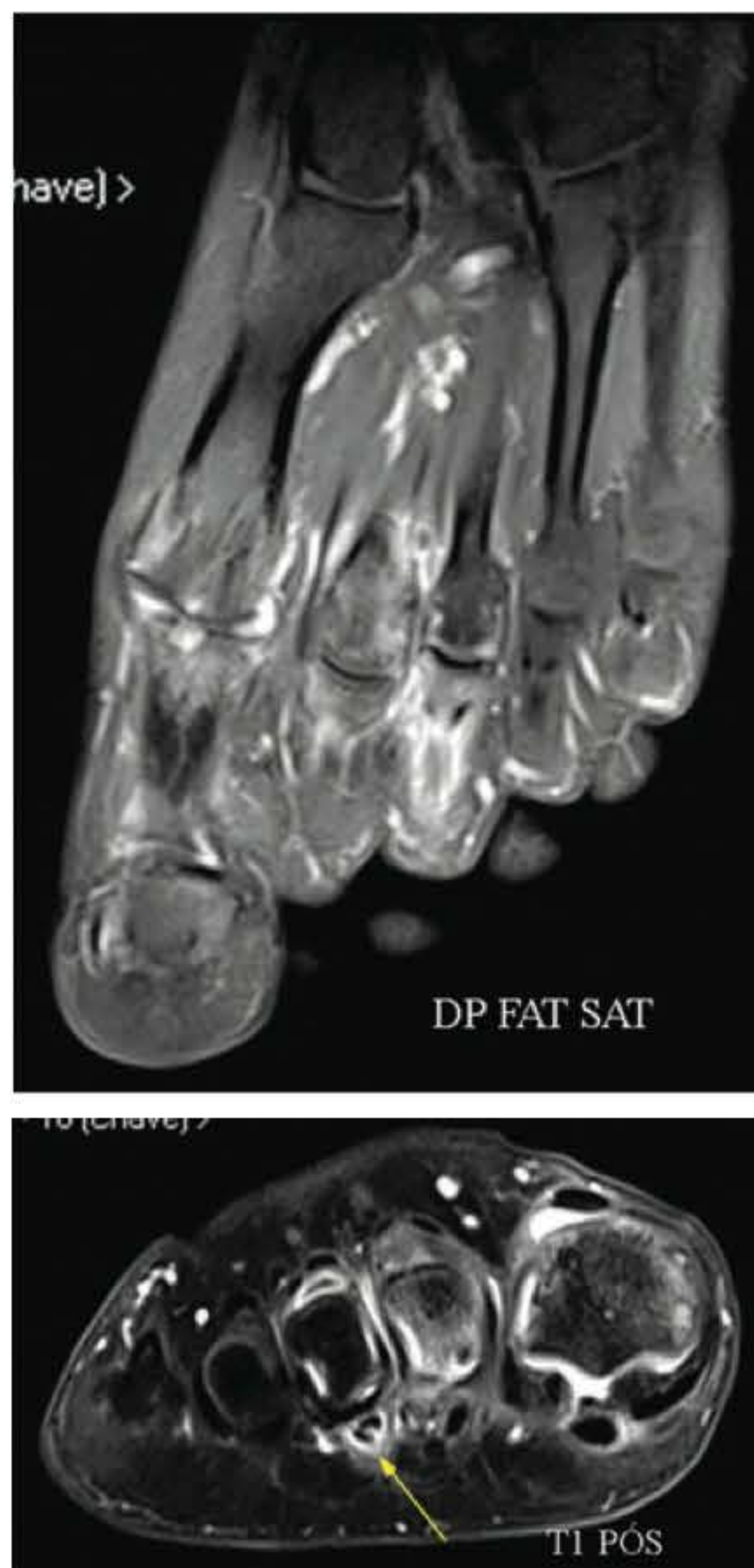


situação justacortical, arredondada, de limites precisos e visibilizada em pelo menos 2 planos de corte. A cortical adjacente encontra-se interrompida (Figura 6.16).

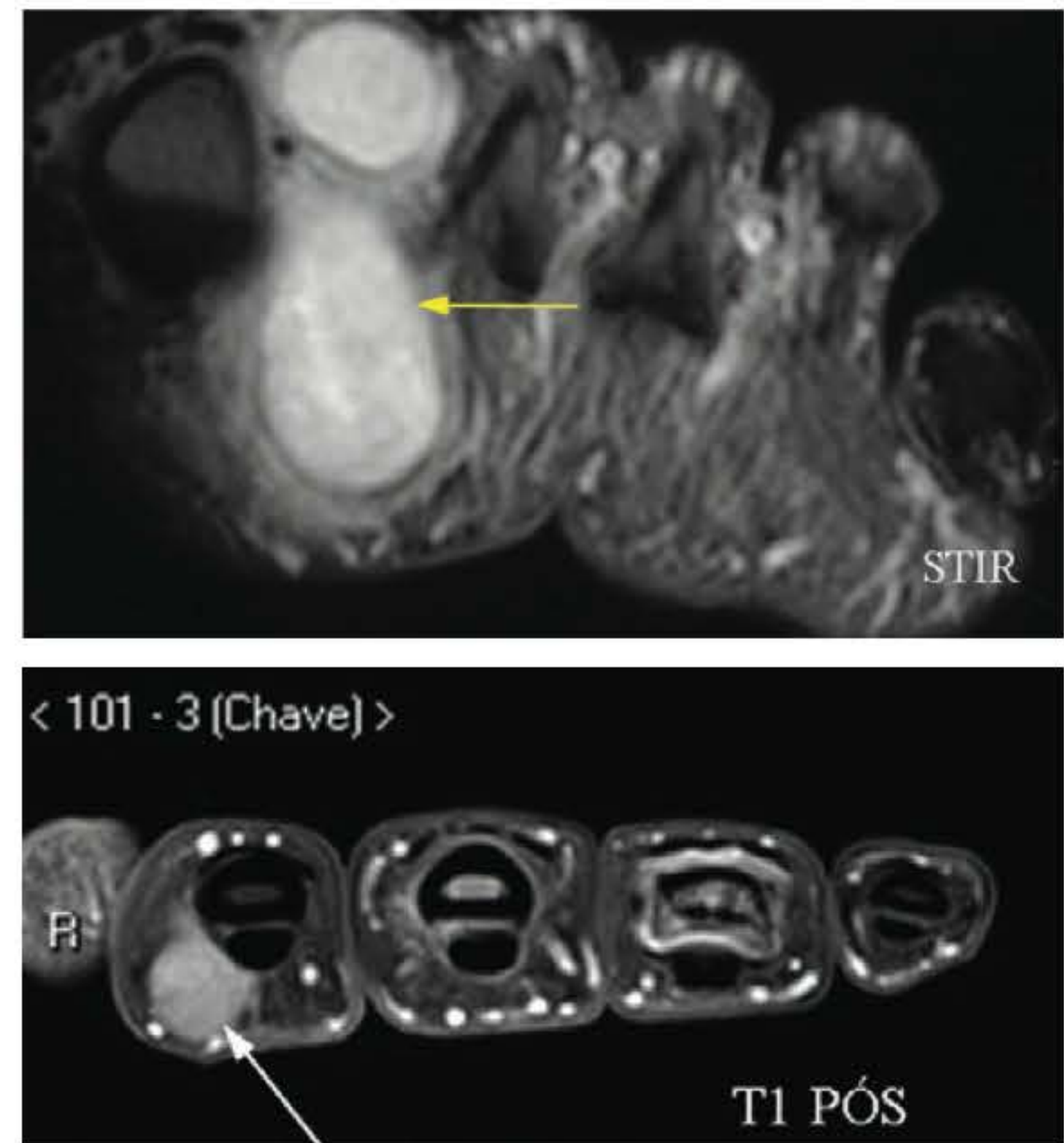
A RM sinaliza alterações associadas: bursites, tenossinovites, entesites e alterações em partes moles.

As tenossinovites e tendinopatias são frequentemente observadas na AR, representadas por distensão cística das bainhas sinoviais, com reforço pelo contraste paramagnético (Figura 6.16), ao passo que as entesites, representando áreas de edema inflamatório das ênteses, nos remetem a uma espondiloartrite. O conhecimento topográfico das tenossinovites auxilia no diagnóstico diferencial das artrites associadas às doenças reumáticas pela RM. Em casos de aumento de partes moles no antepé e no mediopé, particularmente na AR, podemos distinguir nódulos reumatoides de bursites intermetatarsianas (Figura 6.17).

A técnica de RM demonstra características típicas em certas moléstias, ajudando no diagnóstico diferencial de monoartrites crônicas tumorais de origem sinovial, como a sinovite vilonodular pigmentosa, a condromatose/osteocondromatose sinovial primária e secundária, entre outras (Figura 6.18).



**FIGURA 6.16** Artrite Reumatoide. Processo inflamatório artrossinovial das MTTFs dos 3 primeiros raios demonstrado por derrame articular e edema ósseo, com erosões na margem falangiana da MTTF do primeiro dígito (seta). Notam-se ainda espessamento e líquido na bainha sinovial do tendão flexor plantar do terceiro dígito, captando o contraste paramagnético. Tenossinovite (seta).



**FIGURA 6.17** Nódulos reumatoides patognomônicos da AR são observados no primeiro espaço plantar interdigital e nas partes moles volares do 2º dígito da mão (setas).

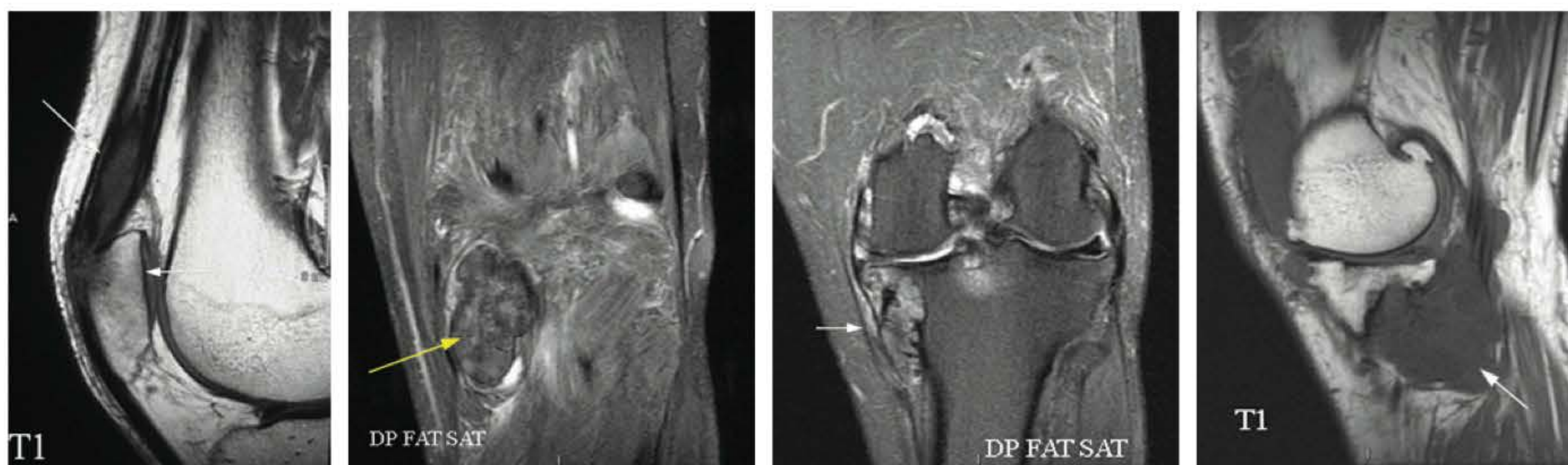


**FIGURA 6.18** Sequência que enfatiza as características de suscetibilidade magnética de um tecido demonstrada por queda de sinal das massas da sinovite vilonodular pigmentosa, refletindo um componente muito escurecido correspondente aos depósitos de pigmentos de hemossiderina, achado altamente específico e sensível desta patologia à RM.

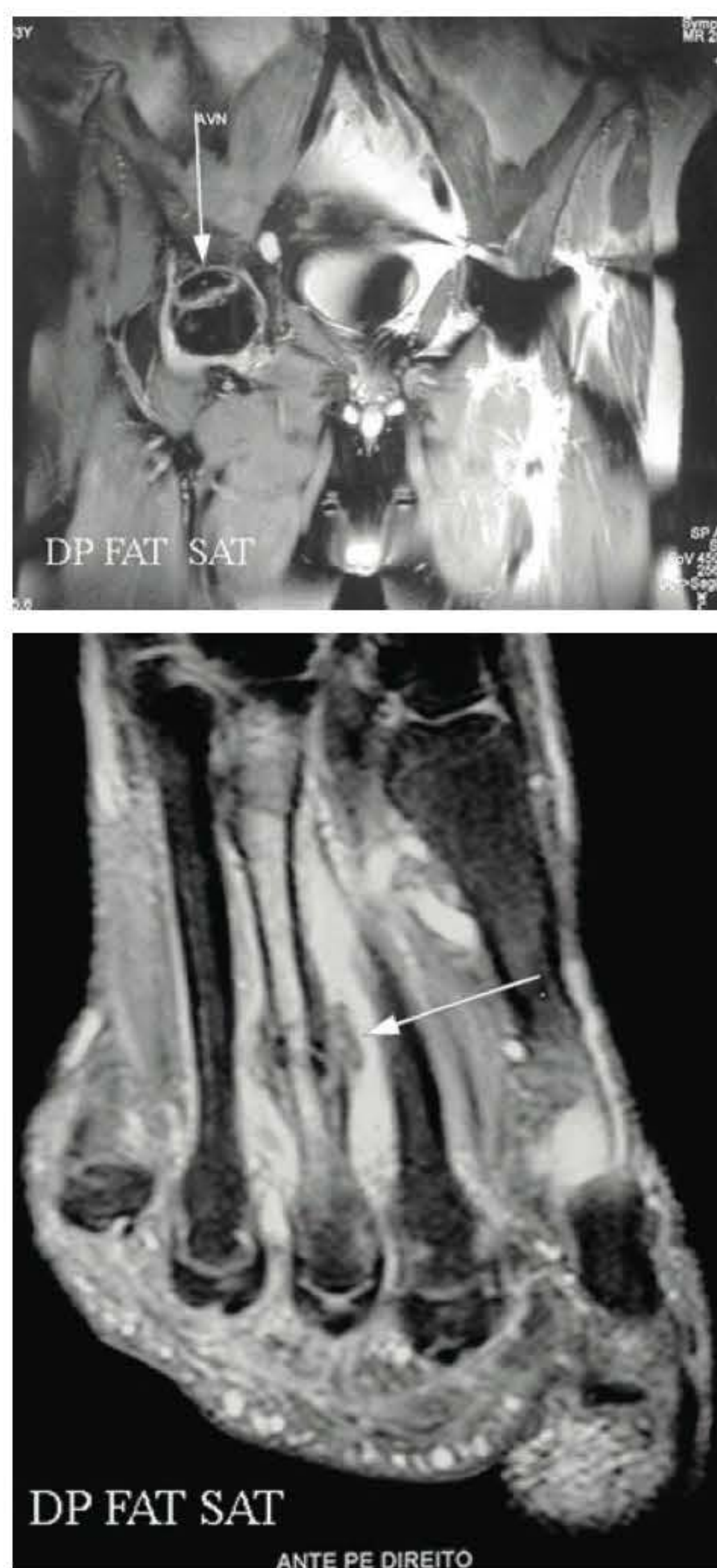
Quanto à gota, ela representa uma das causas de sinovial hipointensa em T2. Os tofos em geral apresentam hipossinal/sinal intermediário em T1 e hipointensidade de sinal predominante em T2. Massas de tofos promovendo edema e erosões ósseas comumente se associam a derrame articular de moderado volume (Figura 6.19).

É um excelente método no controle evolutivo das artrites, demonstrando sinais de atividade/reativação das reumatopatias e detectando complicações advindas do tratamento medicamentoso (como, por exemplo, no caso do uso de corticoides), como necrose avascular e fraturas por insuficiência (Figura 6.20).





**FIGURA 6.19** Faces da gota. RM em T1 demonstra erosão da cortical dorsoproximal da patela por um tofo que se estende ao tendão quadríceps. Nas figuras subsequentes, a RM do joelho mostra extrusão de volumoso tofo para a bursa tibial colateral medial semimembranosa, promovendo erosão da medula óssea do platô tibial posteromedial.



**FIGURA 6.20** Complicações do tratamento com corticosteroides: RM da bacia mostrando fase intermediária de evolução da necrose avascular da cabeça femoral direita (seta). Obs.: paciente submetido a prótese total do quadril esquerdo decorrente também de necrose. Observe os artefatos da prótese à esquerda. RM do pé de paciente com metatarsalgia portadora de AR em uso crônico de corticoides. Fratura por insuficiência do terceiro metatarso, com edema ósseo e de partes moles e calo ósseo bizarro.

### CINTILOGRAFIA ÓSSEA (MEDICINA NUCLEAR)

Este método usa radioisótopos injetados na corrente sanguínea, cujos sinais depois são captados por uma gama-câmara. As imagens se formam conforme a distribuição e concentração dos radioisótopos nos diferentes tecidos, variando com as diferentes patologias.

É método muito sensível e capaz de revelar alterações bastante iniciais, tendo ainda a vantagem de mostrar todo o corpo de uma só vez, dando ideia fiel da distribuição das lesões.

Muito usado na avaliação das artrites, pode distinguir o processo inflamatório articular do para-articular, sendo capaz de mostrar alterações muito precoces da necrose óssea asséptica. Adotada também no diagnóstico de tumores benignos e malignos, é muito importante na pesquisa de lesões metastáticas em geral.

Sua principal desvantagem é a baixa especificidade. Recentemente, a integração de aparelhos de medicina nuclear para tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) e tomógrafos computadorizados radiológicos com alta resolução anatômica aumentou a especificidade destes exames pela fusão das imagens, tornando possível maior precisão na identificação da estrutura captante do radiofármaco.

### ULTRASSONOGRAFIA

A utilidade da ultrassonografia (US) com os avanços tecnológicos aumenta a tendência entre os médicos de diversas especialidades para integrá-la na avaliação clínica rotineira, sinalizando um diagnóstico mais preciso e seguro, modificando muitas vezes a atuação terapêutica. Recentemente, o reumatologista começou a usar a US de alta resolução para a análise quantitativa e qualitativa em tempo real das patologias musculoesqueléticas, e sua aplicação na reumatologia vai além da detecção de inflamação nas articulações.<sup>23-25</sup>

A US é um método mais prático, apresenta inúmeras vantagens e, dependendo da investigação, é rápido e pode ser realizado no momento da avaliação clínica. Além de fornecer uma resposta para atuação terapêutica instantânea, é mais barato,



livre de irradiação, melhora a relação médico-paciente e a adesão ao tratamento, facilitando o entendimento da doença pelo acompanhamento do paciente ao exame.<sup>26</sup>

É importante o uso de uma sonda linear de alta frequência que varie entre 7,5 e 18 MHz para escala de cinza. Na avaliação de pequenas articulações e nas estruturas superficiais é necessária uma sonda linear de 18 MHz.<sup>27</sup>

O *power* Doppler (PD) é fundamental nas artropatias inflamatórias, pois tem a capacidade de captar baixo fluxo sanguíneo, detectando atividade inflamatória sinovial, mesmo quando esta não se faz presente na avaliação clínica. É necessário um PD de alta frequência (> 8 MHz).<sup>28</sup>

O uso da US na prática clínica pode avaliar reumatismo de partes moles e artropatias inflamatórias, degenerativas, infecciosas e metabólicas, como as microcristalinas.<sup>23</sup>

### No reumatismo de partes moles

A US esclarece as dúvidas diagnósticas para que se promova a melhor ação terapêutica, invasiva ou não (Figura 6.21).<sup>29</sup>

### Na artrite reumatoide

O PD foi o maior ganho na avaliação da inflamação nas doenças reumáticas para caracterizar atividade inflamatória subclínica

como preditor de futuro dano estrutural articular, em alterações sinoviais (Figuras 6.22), ênteses, cartilagens e erosões.<sup>30-32</sup>

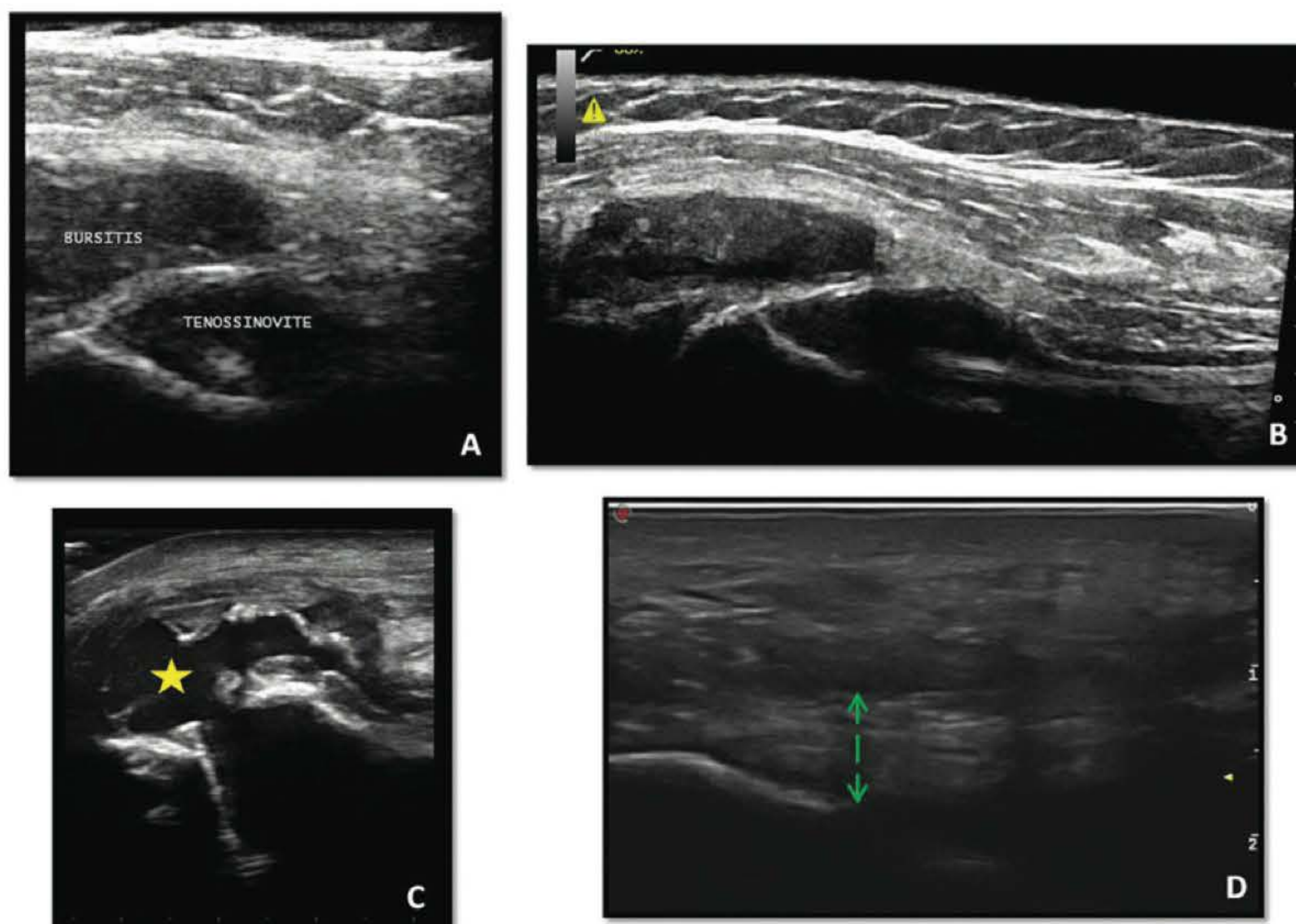
O uso da escala de cinza caracteriza semiquantitativamente o grau de atividade inflamatória em 0 (ausente); 1 (leve), com discreta imagem hipoeoica ou anecoica na cápsula articular; 2 (moderada), com elevação da cápsula articular; e 3 (importante), que caracteriza importante distensão da cápsula articular (Figura 6.23). O PD pode caracterizar: 0 (ausente), com nenhum sinal de PD, ou seja, sem fluxo intra-articular; 1 (leve), com 1 sinal de PD; 2 (moderada), com 2 ou 3 sinais de PD, ou seja, < 50% de fluxo intra-articular; e 3 (importante), ou seja, > 50% de fluxo intra-articular (Figura 6.24). Os sítios articulares mais importantes elegíveis para análise na AR são os punhos, as metacarpofalângias (MCFs) e as interfalângias proximais (IFPs).<sup>33-35</sup>

### Na artrite psoriásica

Na psoríase avaliam-se 5 principais estruturas:<sup>36</sup> articulação, tendão, êntese, pele e unha (Figura 6.25).<sup>37-39</sup>

### Nas microcristalinas

Na gota existe a detecção de sinovite arenosa, o sinal de duplo contorno que é o espessamento da interface condrossinovial e vem se tornando bem específico (Figura 6.26).<sup>29,30</sup>



**FIGURA 6.21** A e B. Bursite subdeltóidea e tenossinovite bicipital em corte transversal e longitudinal em paciente com AR, respectivamente. C. Bursite olecraniana em corte longitudinal em paciente com gota (estrela). D. Fascite plantar, com espessamento importante da fáscia plantar (seta).





**FIGURA 6.22** Avaliação de sinal preditor de dano estrutural ósseo, ou seja, erosão em MCF pela presença intensa de PD envolvendo a cortical óssea.

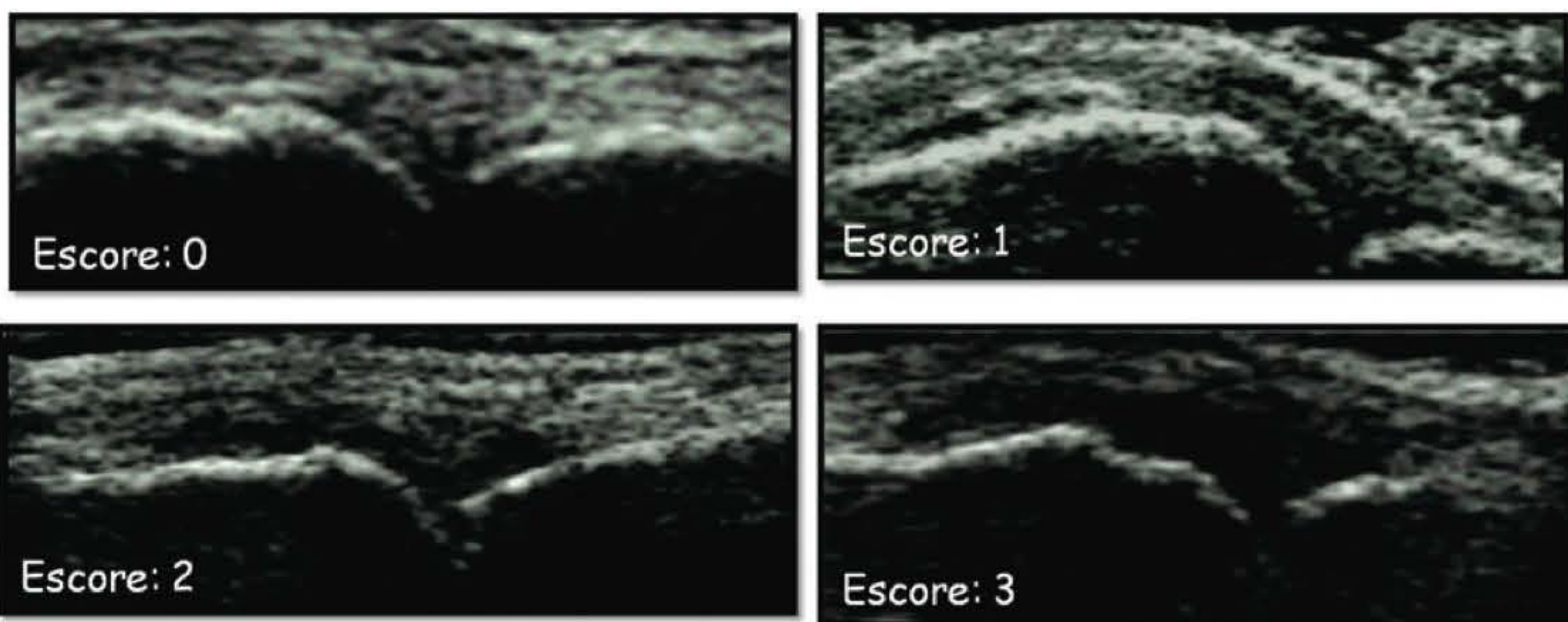
A condrocalcinose apresenta-se na forma semelhante à AR em 5% ou mesmo assintomática. A forma primária ocorre, principalmente, em adultos jovens, e a secundária é predominante nos idosos. À US ocorre o depósito de cristais de cálcio intracartilagem (Figura 6.27).<sup>31</sup>

### Nas osteoartrites

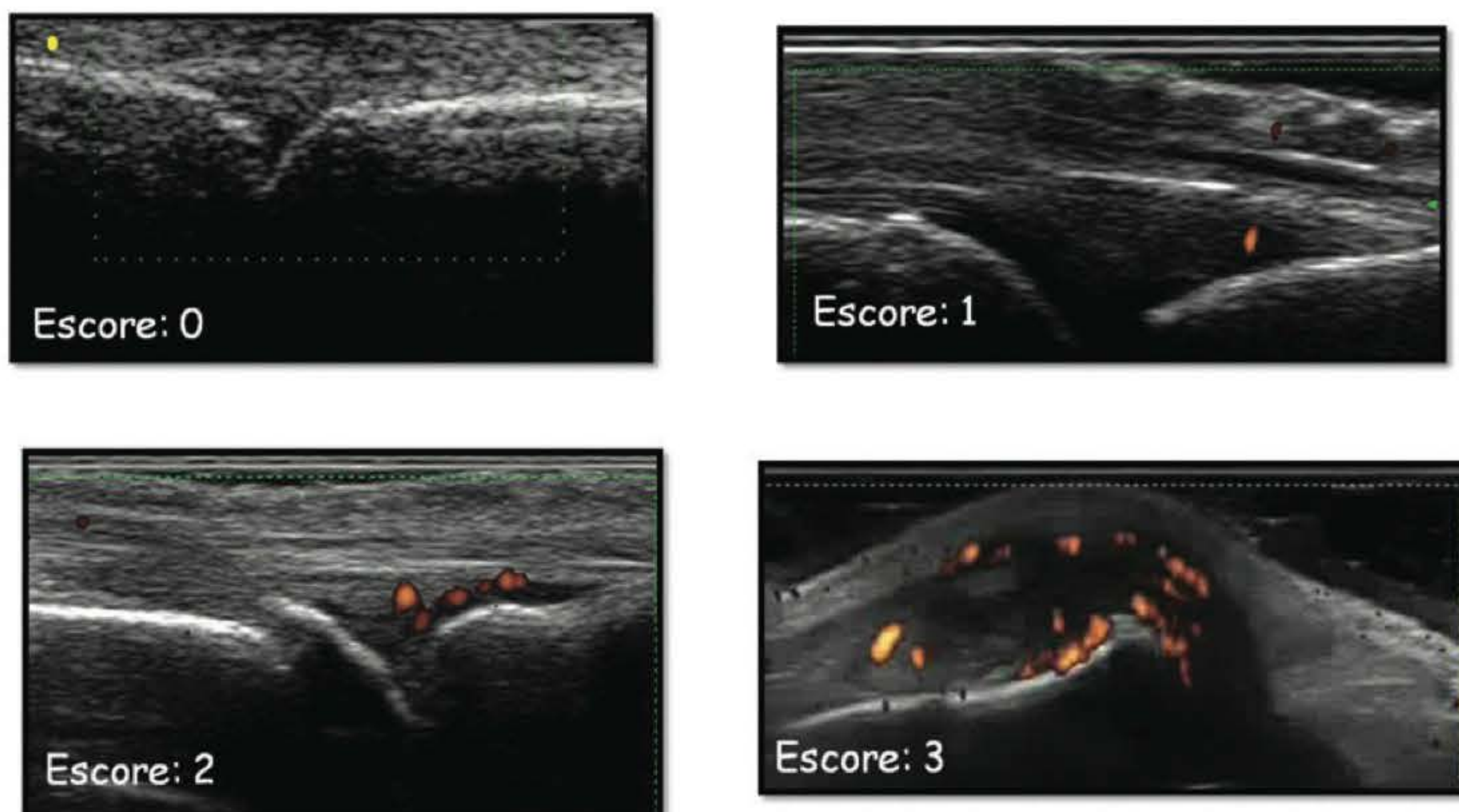
A US pode identificar mínimas alterações e ajudar no diagnóstico precoce da osteoartrite, que geralmente pode estar associada a condrocalcinose (Figura 6.28).<sup>32-34</sup>

### Nas vasculites

A US pode ser utilizada para avaliar vasos de grande calibre, como na arterite de células gigantes, com acometimento das artéria axilares e temporais, e no Takayasu, com o comprometimento de carótidas e aorta, assim como vasos de pequeno calibre. O Doppler pulsado (DP) e o *color* Doppler (CD) podem ser de grande

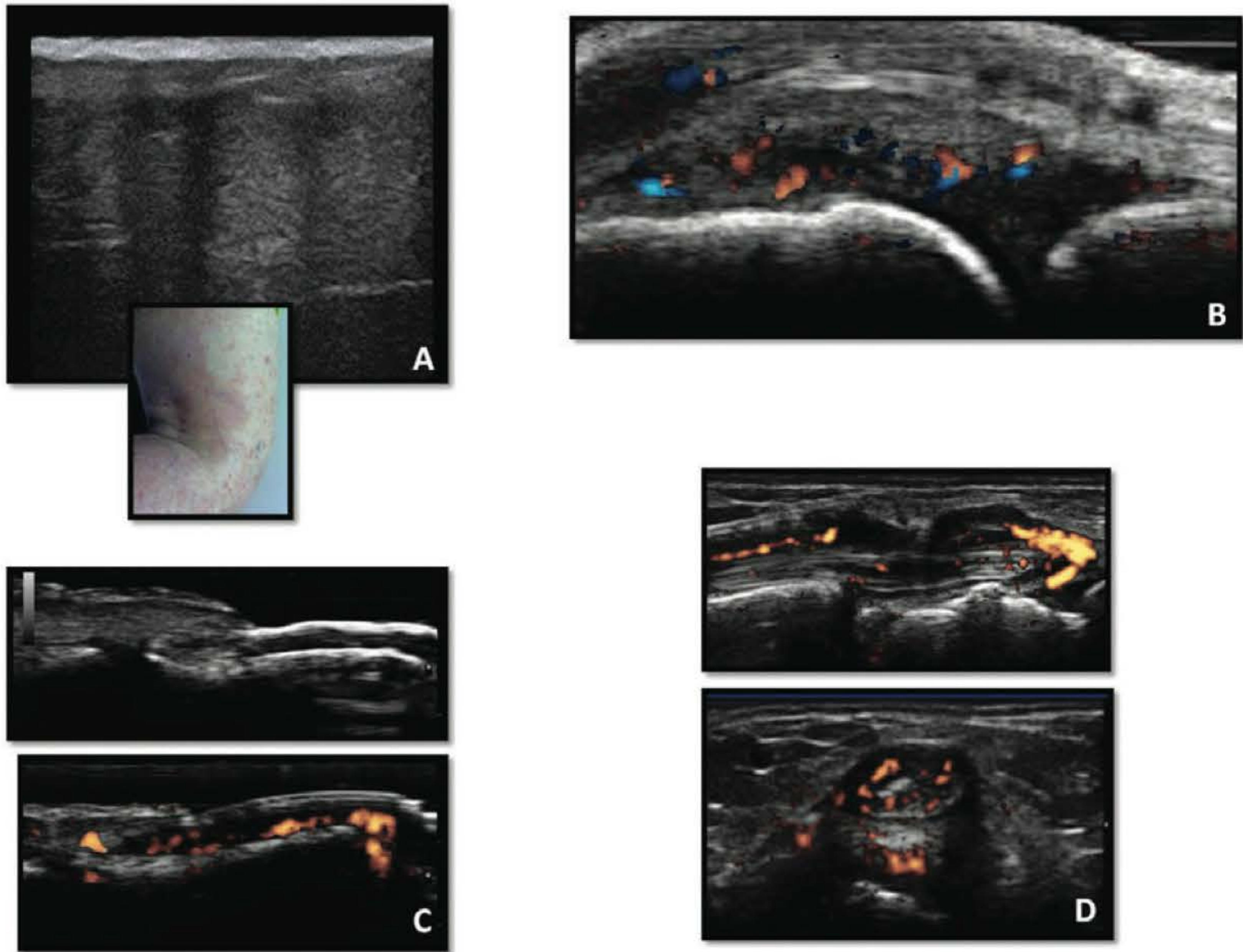


**FIGURA 6.23** Escala semiquantitativa para SG, recesso dorsal das MCFs: escores 0 a 3.

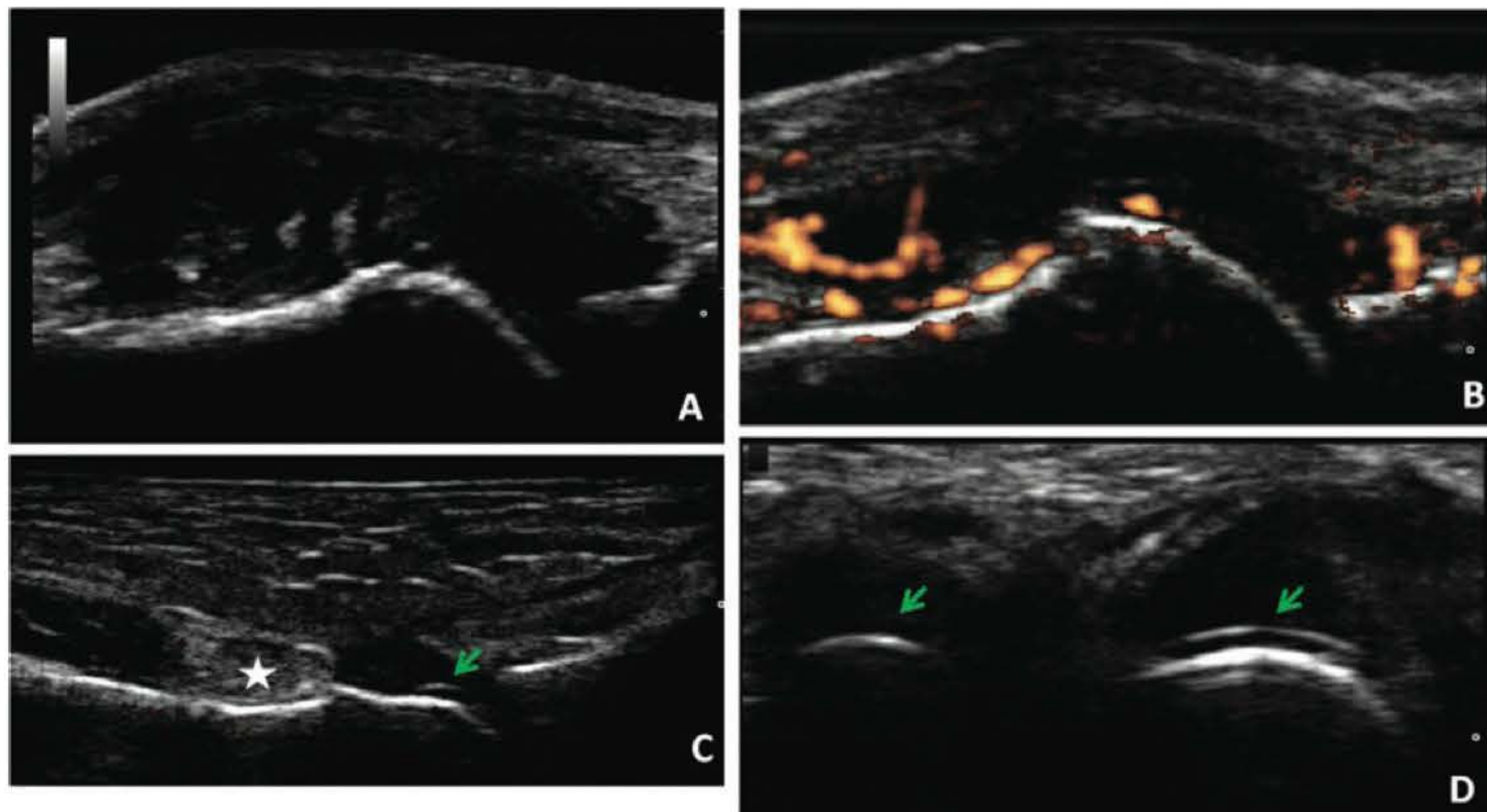


**FIGURA 6.24** Escala semiquantitativa para sinal de PD, recesso dorsal das MCFs: escores 0 a 3.



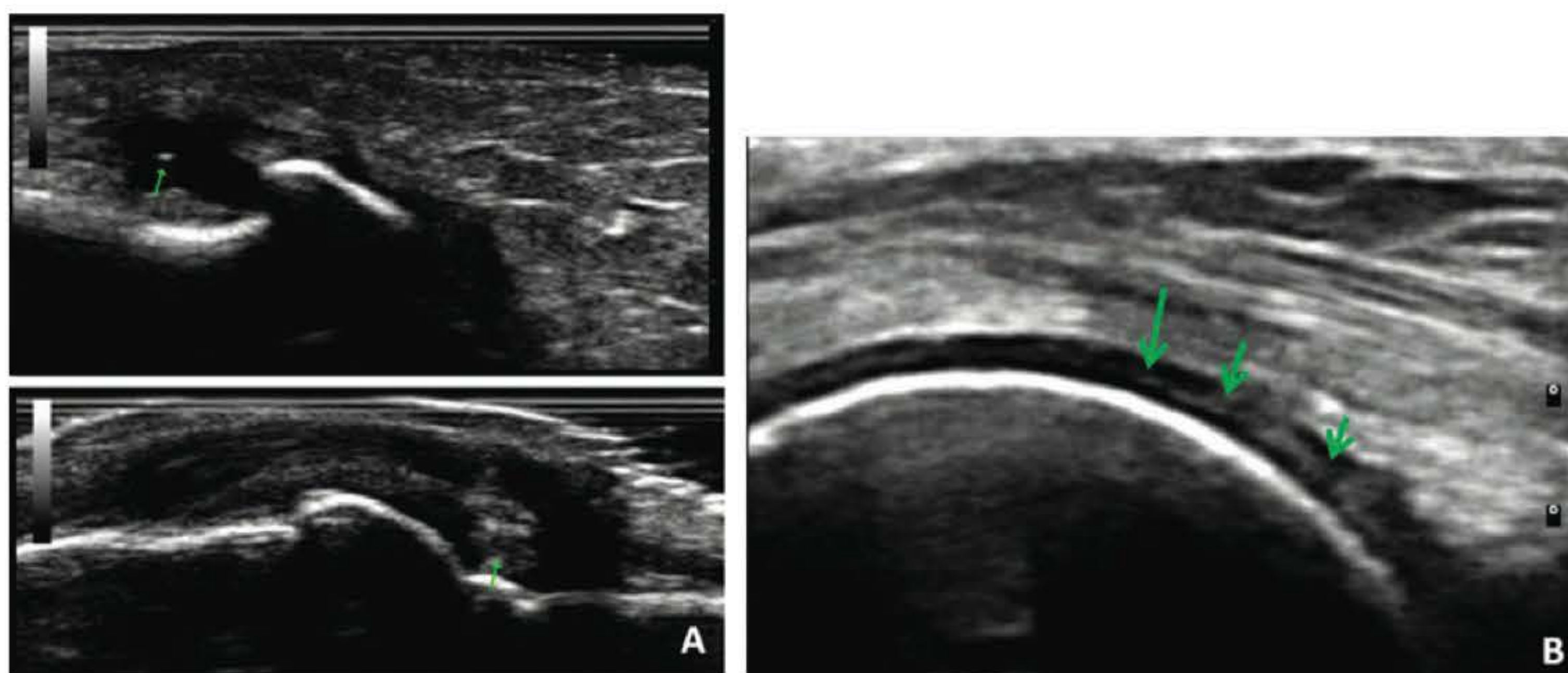


**FIGURA 6.25** **A.** Sombra acústica pelo aumento do espessamento da pele. **B.** Sinovite ativa em MCF. **C.** Entesopatia ungueal ativa e perda do padrão trilaminar normal ungueal. **D.** Tenossinovite ativa em tendão extensor carpoulnar.

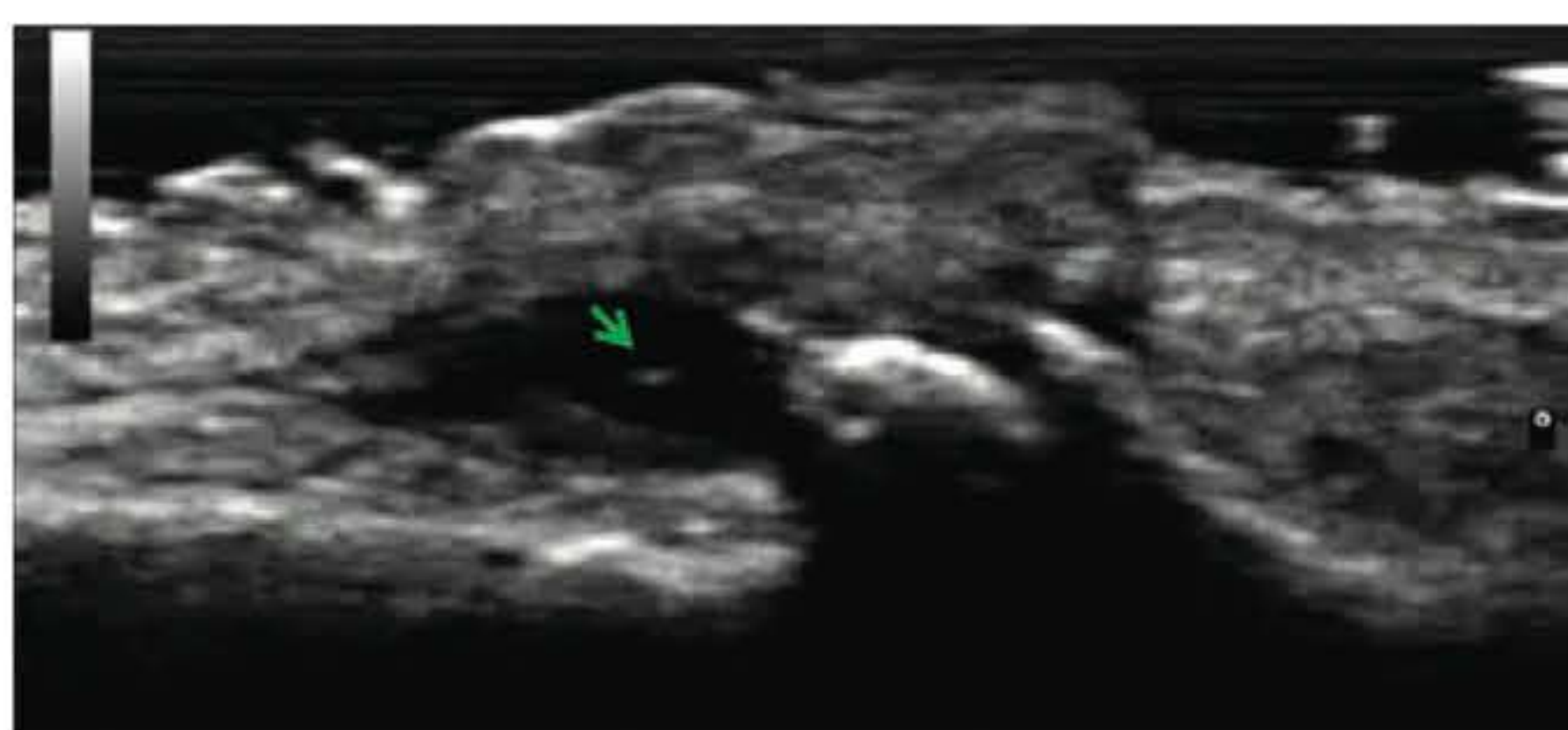


**FIGURA 6.26** **A.** Sinovite "arenosa" em recesso dorsal pela presença de *spots* ou corpúsculos hiperecoicos e que caracteriza o depósito de cristais em 1ª MTTF. **B.** Sinovite "arenosa" ativa pelo PD em 1ª MTTF. **C.** Presença de tofo e duplo contorno em 3ª MTTF, sinalizados pela estrela e seta, respectivamente. **D.** Duplo contorno em recesso plantar da 2ª MTTF e sem duplo contorno na 3ª MTTF, indicados pelas setas.





**FIGURA 6.27** A. Calcificações em recesso dorsal de MCFs. B. Imagem hiperecoica intracartilagem em recesso posterior medial do joelho.



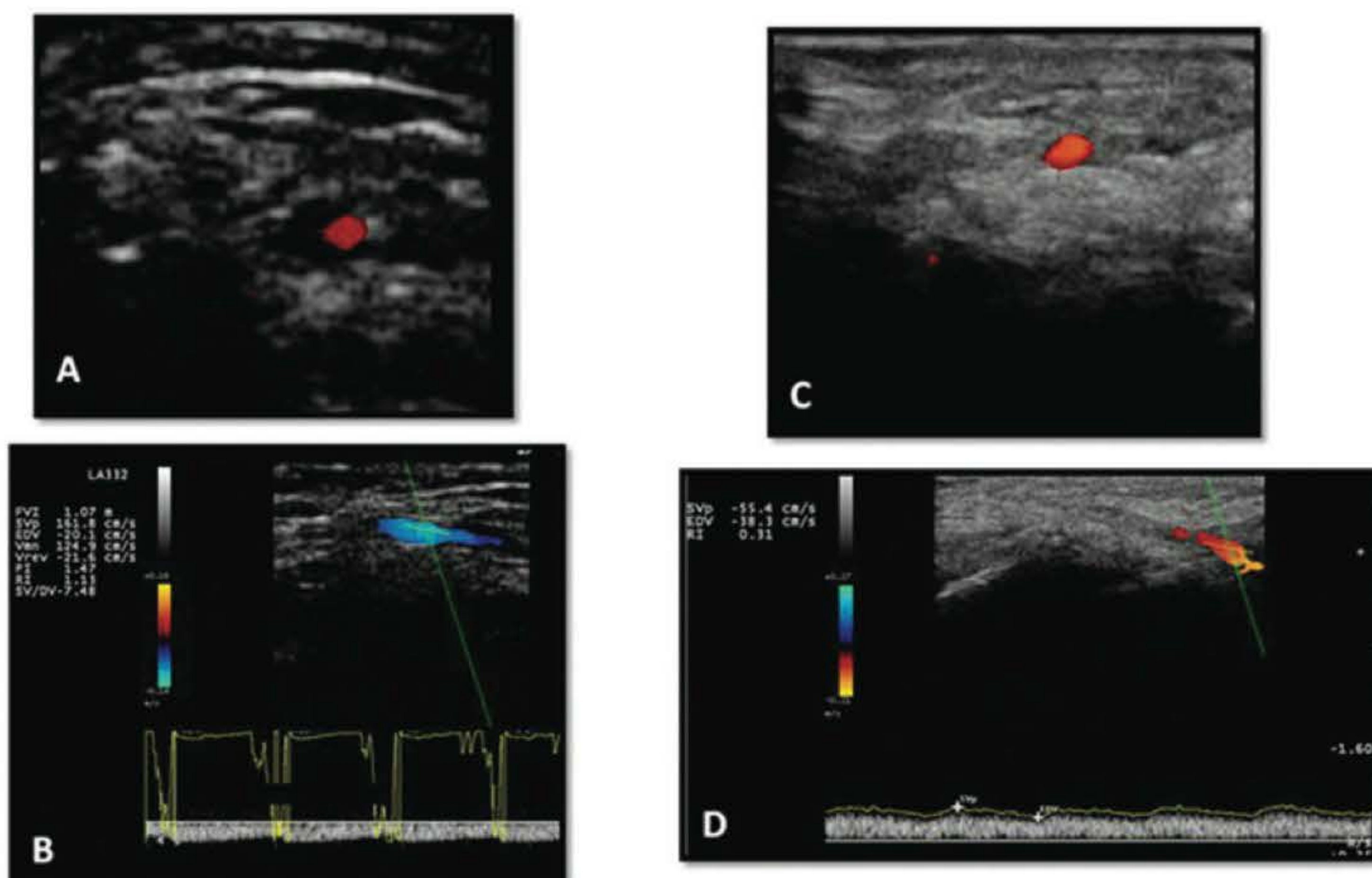
**FIGURA 6.28** Osteófitos e sinovite com calcificação (seta) em recesso dorsal de IFP.

utilidade no segmento terapêutico das vasculites e caracterizar um parâmetro de melhora ou piora clínica (Figura 6.29).<sup>35,37,38</sup>

### Na esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica é uma doença do tecido conjuntivo que, além de comprometimento da pele, apresenta alterações vasculares, com lesão endotelial, e pode ocasionar a disfunção de vários órgãos.

A US de alta resolução pode facilmente demonstrar as artérias dos dedos, mas poucos dados têm sido publicados sobre este assunto.



**FIGURA 6.29** Segmento de tratamento com CD e DP, através da artéria radial direita, em paciente com Takayasu e necrose em 2ª polpa digital direita, sexo feminino e em uso de metotrexato por 3 meses mais corticoterapia em doses elevadas. A. Diminuição do pulso arterial, sinal do halo. B. Resistência interna (RI) do vaso aumentada, com velocidade sistólica elevada, caracterizada por picos de ondas elevados e pela estenose arterial. C. Sinal do halo ausente. D. O DP mostra diminuição do pico sistólico das ondas e RI diminuída. A paciente apresenta melhora clínica da dor, sem necrose de polpa digital e com o pulso arterial palpável.



O CD e o PD apresentam alta correlação com a angiografia para detectar estenoses ou oclusões arteriais das mãos e podem ajudar a monitorar terapias (Figura 6.30).<sup>39,40</sup>

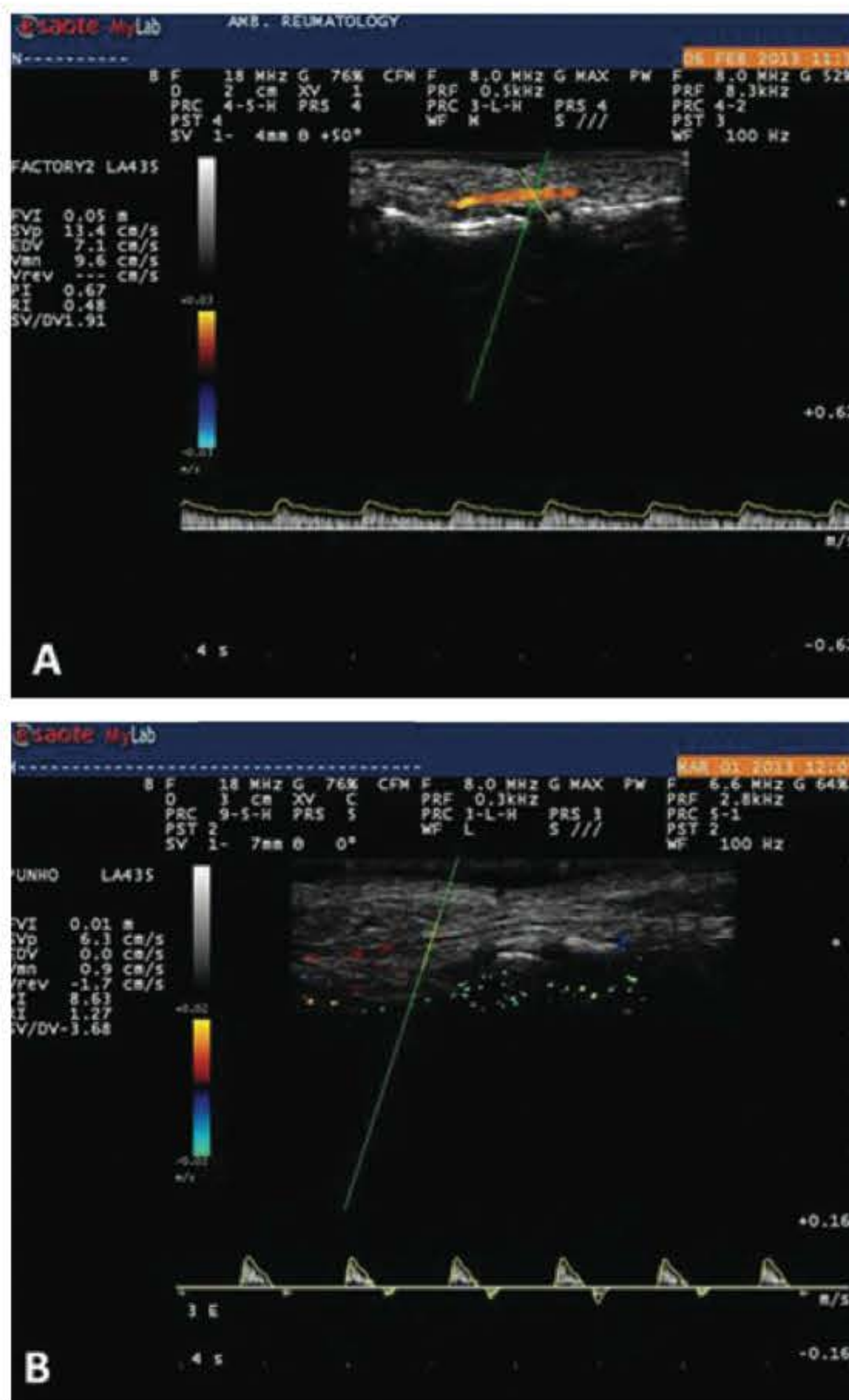
## PATOLOGIAS

As diversas doenças serão examinadas tendo como base a radiologia convencional.

### BURSITES E TENDINITES

O aspecto radiológico das calcificações periarticulares é variável. Começa como finos grãos ou em nuvens, que depois ficam mais densas, homogêneas, bem delimitadas, lineares ou circulares. Os ossos adjacentes podem ser normais ou raramente apresentar osteoporose, lesão cística, esclerose e irregularidade de contorno.

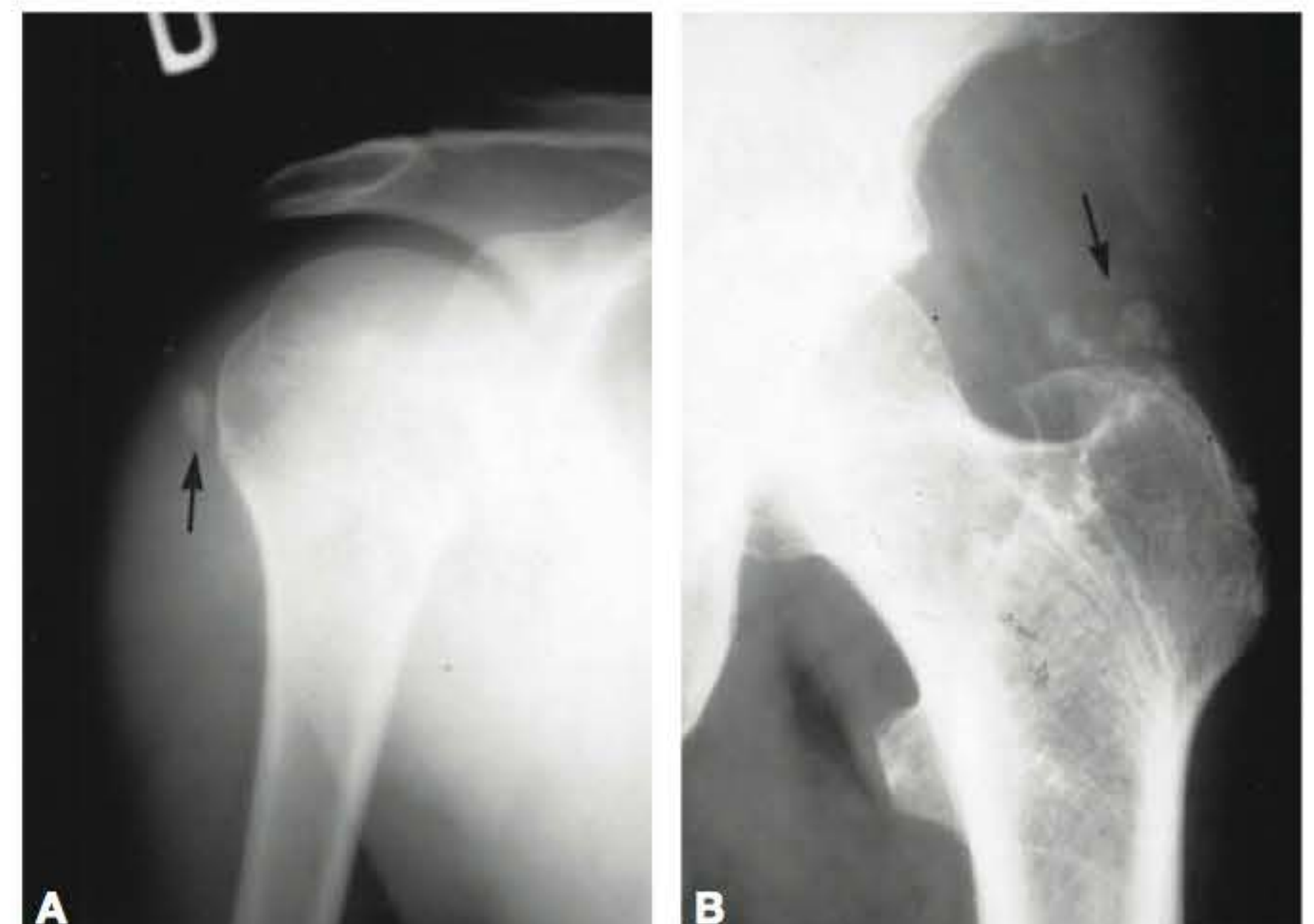
Com o tempo as calcificações podem permanecer sem modificações, aumentar de tamanho, diminuir, desaparecer ou mudar de local, do tendão para a bolsa.



**FIGURA 6.30** **A.** Paciente do sexo feminino, 6 anos, esclerodermia na forma localizada em membros inferiores e com DP da artéria digital palmar na 4ª IFP direita, sem presença de estenose, caracterizada por uma RI < 1, igual a 0,48, sem alteração. **B.** Paciente do sexo feminino, 52 anos, esclerodermia na forma difusa generalizada e com DP da artéria digital palmar na 5ª IFP direita, com estenose caracterizada por aumento de RI = 1,27.

### Tendinites e bursites calcárias específicas, por regiões

- **Ombros:** região mais frequentemente afetada, podendo o acometimento ser uni ou bilateral. O exame deve ser feito com radiografias em AP, rotações interna e externa do braço.
- **Tendão do supraespinhoso:** a calcificação aparece acima do tubérculo maior do úmero. Em rotação externa do braço, fica mais lateral (Figura 6.31).
- **Tendão do infraespinhoso:** em rotação interna, fica mais lateral.
- **Tendão do redondo menor:** pouco abaixo do infraespinhoso. Em rotação interna, fica lateral à cabeça umeral.
- **Tendão do subescapular:** no tubérculo menor do úmero. Em rotação interna, move-se medialmente.
- **Tendão bicipital:** junto à margem superior da cavidade glenóide e não se move com a rotação do braço.
- **Tendão do bíceps que se insere na apófise coracoide:** junto a esta apófise.
- **Bolsa subacromial:** a calcificação aparece como uma gota, abaixo da margem do acrômio.
- **No cotovelo:** calcificações lineares, laminares ou amorfas. Adjacentes aos côndilos medial e lateral do úmero.
- **Punho e mão:** tendão do flexor ulnar do carpo. A calcificação aparece ao lado do pisiforme, na incidência oblíqua supina.
- **Flexores do carpo:** calcificação na face palmar da articulação do punho.
- **Extensor ulnar do carpo:** calcificação junto à apófise estilóide da ulna.
- **Na mão:** calcificações junto às articulações MCFs.
- **Coxofemoral e bacia:** calcificações nas bolsas e tendões que se inserem no trocanter maior; na margem acetabular e no trocanter menor, aparecem junto a estas estruturas (Figura 6.31).
- **Joelho:** calcificações nos tendões e bolsas adjacentes aos côndilos femorais, cabeça da fíbula e região pré-patelar.
- **Tornozelos e calcâneos:** adjacentes às articulações do tarso, metatarso e parte posterior do calcâneo.
- **Pescoço:** tendão do flexor da coluna cervical. Calcificação junto à face anterior da 2ª vértebra.



**FIGURA 6.31** Radiografias do ombro (**A**) e da articulação coxofemoral (**B**) em AP. **A.** Calcificação lateral à tuberosidade do úmero; **B.** Calcificação da bolsa acima do trocanter maior do fêmur (setas).



Bursite e tendinites podem apresentar edema sem calcificação, de difícil visualização nas radiografias, entretanto, quando há calcificação, é mais fácil ver. Muitas patologias podem apresentar calcificações periarticulares: as doenças difusas do tecido conjuntivo, hiperparatireoidismo, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo, hipervitaminose D, síndrome do leite alcalino, calcinose tumoral, calcinose universal, depósitos de cristais, gota, infecção, sarcoidose, cisticercose e síndrome de Pellegrini-Stieda.

## OSTEOARTROSE

Consiste na **degeneração da cartilagem articular com formação óssea nas margens e no tecido subcondral**. É a forma mais comum de doença articular. Seu padrão típico exibe **estreitamento não uniforme do espaço articular**, **esclerose óssea subcondral**, **osteófitos**, **cistos ou pseudocistos subcondrais**, sendo que não acontece osteoporose. Os cistos subcondrais podem causar irregularidades da superfície articular, sendo possível observar corpos livres intra-articulares. A anquilose óssea é rara.

- **Mãos:** há **predileção pelas articulações interfalangianas distais (nódulos de Heberden), IFPs (nódulos de Bouchard) (Figura 6.32), MCFs do polegar e trapeziometacarpianas**. Não há erosão óssea e podem ocorrer pequenas rarefações subcondrais. **Os osteófitos proporcionam um aspecto de protuberância óssea nas regiões envolvidas**, podendo estar associados a subluxação e desvios da articulação.
- **No pé:** o mais envolvido é o **hálux**, seguindo-se a **1ª tarsometatarsiana** e a **talonavicular**.
- **Coxofemoral:** o estreitamento do espaço ocorre na parte superior. **Os cistos subcondrais podem resultar em deformidade da superfície articular, achatamento da cabeça femoral, acetábulo raso e subluxação da cabeça femoral** (Figura 6.33).



**FIGURA 6.32** Radiografia da mão em AP. Osteoartrose com redução dos espaços articulares, esclerose de margens e osteófitos nas IFPs e proximais, nódulos de Bouchard e Heberden (pontas de setas). Pequeno osteófito na articulação trapeziometacarpiana (seta).



**FIGURA 6.33** Radiografia das articulações coxofemorais em bacia. Osteoartrose caracterizada por redução do espaço articular (seta), esclerose (seta) e áreas de rarefações subcondrais, principalmente na parte superior do acetábulo e na cabeça femoral (ponta de seta).

- **No joelho:** os três compartimentos – lateral, medial e femoropatelar – não são envolvidos igualmente. **O espaço medial é, geralmente, o mais estreitado. Há osteófitos na margem superior da patela e nos côndilos femorais e tibiais**. Pode haver deformidade em varo ou em valgo do joelho (Figura 6.34). A condrocalcinose, se associada, apresenta as características calcificações das cartilagens articulares e dos meniscos.
- **No ombro:** a osteoartrite é pouco frequente e, quando ocorre, é principalmente na articulação acromioclavicular.
- **Na coluna vertebral:** são envolvidas as **articulações interapofisárias e intervertebrais**. A redução dos espaços intervertebrais resulta em osteoartrose secundária das interapofisárias. Há



**FIGURA 6.34** Radiografia do joelho em AP. Osteoartrose caracterizada por esclerose subcondral e redução do espaço articular no compartimento medial (setas).



degeneração do disco com esclerose na margem vertebral e osteófitos. Os osteófitos são anteriores, laterais ou posteriores. Iniciam-se no corpo da vértebra e têm direção mais horizontal, diferente dos sindesmófitos, que partem do ângulo da vértebra, têm direção mais vertical e fundem-se uns com os outros. Os osteófitos posteriores podem comprimir a medula espinhal, e os localizados nas uncovertebrais podem estreitar os forames de conjugação e comprimir as radículas nervosas (Figura 6.35).



**FIGURA 6.35** Radiografia da coluna cervical em oblíqua mostrando osteófitos posteriores em C5-C6, que reduzem o forame de conjugação (ponta de seta). Espaço intervertebral correspondente diminuído (setas).

Podem ocorrer subluxação, redução do espaço, esclerose de margens e sinal do “vácio” (Figura 6.36).

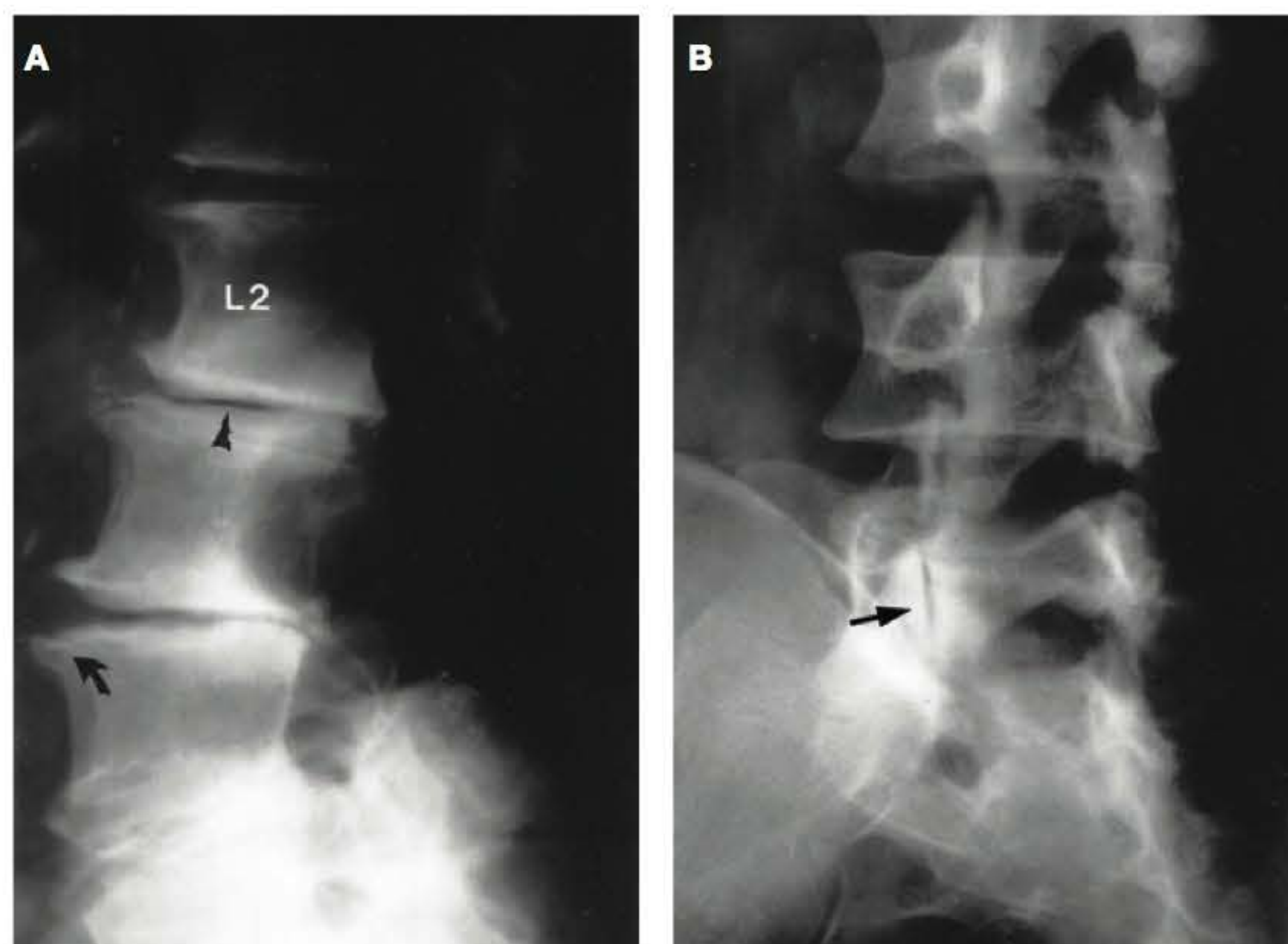
O espaço C5-C6 geralmente é o mais afetado na osteoartrite da coluna cervical.

A hiperostose anquilosante ou doença de Forestier – um subtipo de osteoartrite – caracteriza-se pelos osteófitos exuberantes, muitos deles fundidos em ponte, anteriores e laterais, na superfície do corpo da vértebra, mas separados dela logo após sua emergência vertebral, ficando assim um espaço livre entre o osteófito e o corpo da vértebra. Os espaços intervertebrais são conservados e aparecem nas colunas cervical, torácica e lombar (Figura 6.37).

Pode ser acompanhada de hiperostose nas inserções musculares, ligamentos da pelve, sínfise púbica, calcâneo, tarso, patela, olécrano, úmero e mão. É frequente a calcificação do ligamento posterior da coluna e dos núcleos de Schmorl. A TC e a RM ajudam muito a esclarecer patologias que envolvem partes moles e articulações de difícil acesso à radiografia simples (Figura 6.38).

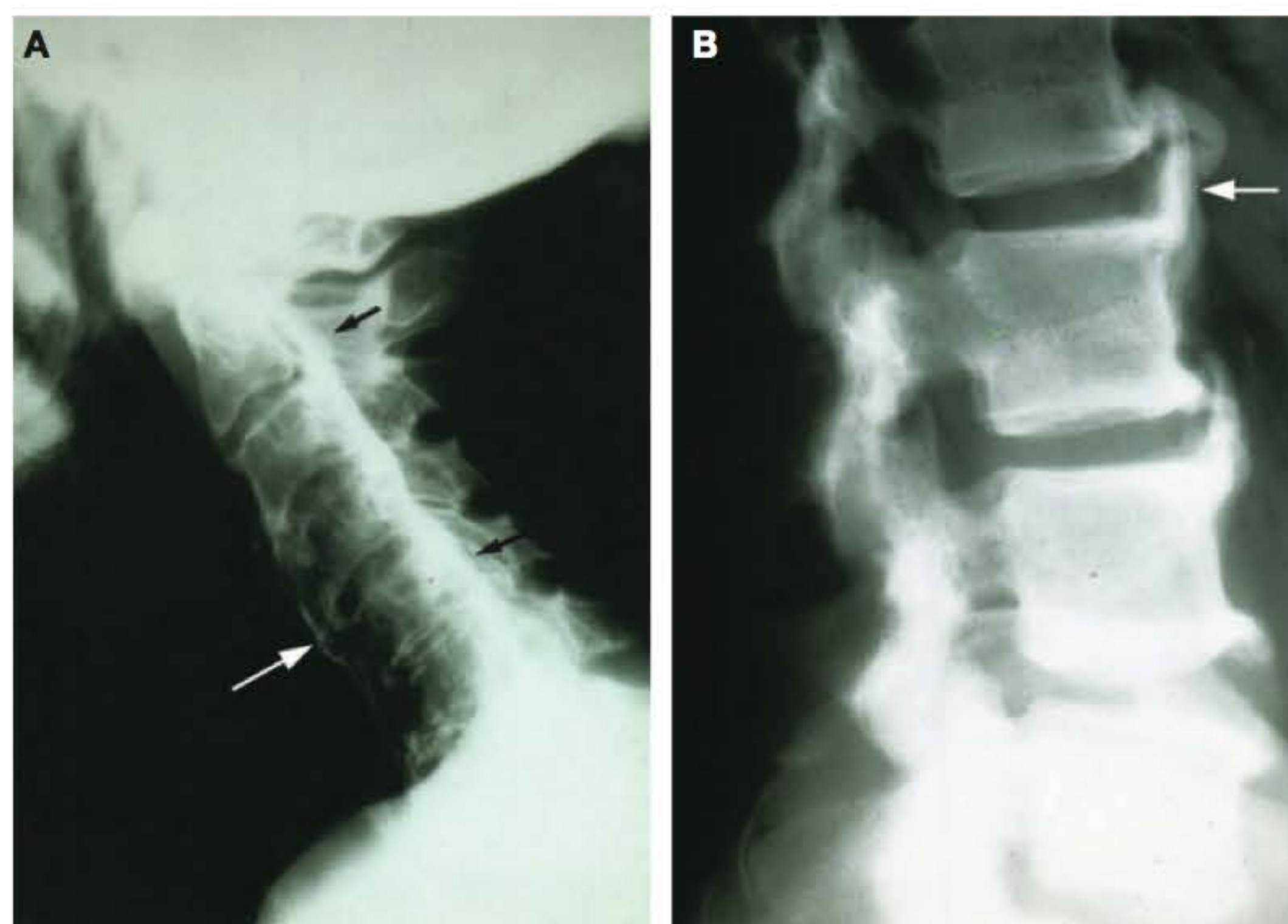
Síndrome vibratória consiste em severa artrite degenerativa no punho, necrose isquêmica e cistos subcondrais nos traumatismos repetidos e crônicos, como em pessoas que trabalham com perfuradoras pneumáticas.

Artropatia neurotrófica ou doença de Charcot é uma extrema progressão da artrite degenerativa seguida de perda da sensação de dor. Apresenta, geralmente, formas atróficas nos membros superiores e hipertróficas nos membros inferiores. Na coluna, é hipertrófica. Na forma atrófica predominam reabsorção óssea, osteoporose e deslocamento, e não há osteófito, esclerose ou fragmentação. Há afilamento das extremidades e deformidades em “caneta no tinteiro”. Na forma hipertrófica predominam redução do espaço articular, esclerose subcondral, osteoporose, fraturas nas extremidades e fragmentos ósseos. Pode haver calcificação periosteal próxima à articulação, luxação e deslocamentos, causando desordem articular acentuada (Figura 6.39).

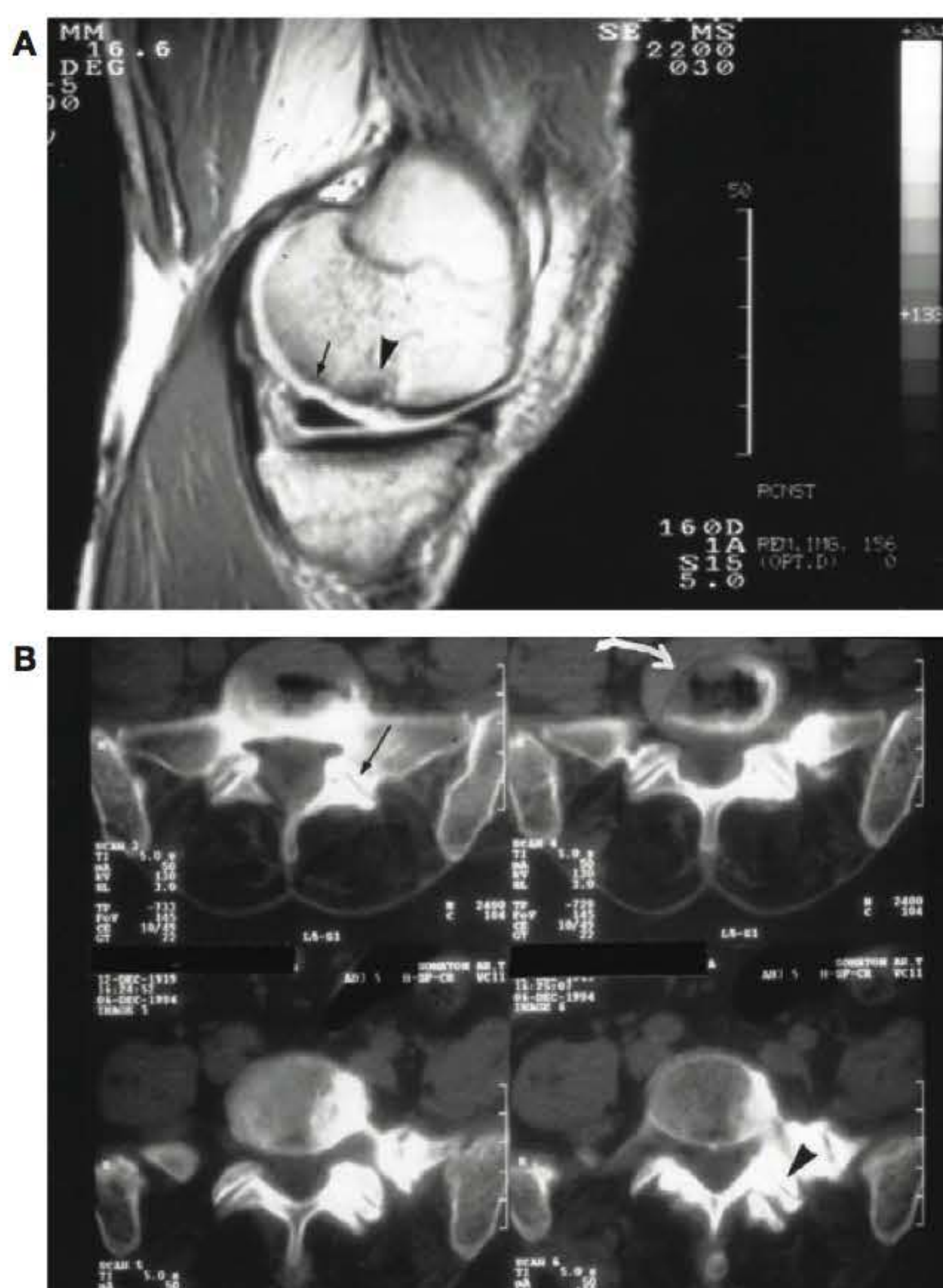


**FIGURA 6.36** Radiografias da coluna lombar em lateral (A) e oblíqua (B) – osteoartrose. A. Redução dos espaços intervertebrais, osteófitos (seta curva) e esclerose de margens. Presença do sinal do vácuo (ponta de seta) e desalinhamento posterior de L2. B. Áreas de esclerose de margens na articulação interapofisária (seta).





**FIGURA 6.37** Radiografias das colunas cervical (A) e lombar (B) em lateral. Forestier – subtipo da osteoartrose. Existem osteófitos exuberantes que saem do corpo vertebral, separando-se dele após sua emergência, fundidos em pontes (setas brancas). Observa-se calcificação de ligamento longitudinal posterior (setas). Os espaços intervertebrais estão conservados.



**FIGURA 6.38** Osteoartrose. **A.** Ressonância magnética do joelho, no plano sagital, quando o contraste se baseia na densidade de prótons. Observa-se redução do espaço articular com irregularidade da cartilagem hialina de revestimento (seta) e áreas de erosão subcondral (ponta de seta). **B.** Tomografia computadorizada da coluna lombossacra. Esclerose de margens e redução de espaço nas articulações interapofisárias (seta). Anomalia da articulação interapofisária esquerda – dupla (ponta de seta). Sinal do vácuo no disco intervertebral (seta curva).



**FIGURA 6.39** Radiografia do joelho em perfil. Doença de Charcot – forma hipertrófica da osteoartrose, com osteófitos, esclerose subcondral, redução do espaço articular, fragmentos ósseos e áreas de osteoporose.

Na coluna, há estreitamento de espaços intervertebrais e grandes osteófitos descontínuos, massa de partes moles paravertebral e ossificação.

As colunas dorsal e lombar são as regiões mais frequentemente afetadas.

### GOTA

A articulação mais afetada é a metatarsofalangiana (MTTF) do 1º dedo. Outras articulações também são afetadas, como pé, mão, tornozelo, joelho, cotovelo e punho. Derrame articular e edema



são sinais iniciais. Os tofos, nódulos de urato de sódio, são encontrados dentro da articulação, para-articulares ou na superfície óssea, longe da articulação. As erosões ósseas são causadas pelos tofos, por isso têm orla de esclerose e podem ser vistas também longe da articulação. Alterações destrutivas ocorrem mais tardiamente. Erosões marginais, centrais e formações císticas subcondrais com orla de esclerose podem ser encontradas.

Osteoporose regional, quando existe, é pequena. Mais característica é a erosão longe da cartilagem articular, de forma ovoide, maior eixo paralelo ao osso, que pode ser expansiva, ultrapassando a margem do osso. Nas partes moles periarticulares podem ocorrer os tofos, com ou sem calcificações. A anquilose óssea é tardia e as lesões, assimétricas (Figura 6.40).

Nas sacroilíacas podem aparecer: esclerose irregular nas margens, osteoporose discreta, cistos com margem de esclerose e obliteração do espaço articular.

Na coluna vertebral há redução de espaços, erosões nas plataformas das vértebras e na apófise odontóide. Nos ossos longos podem ocorrer infartos e necrose avascular da cabeça femoral.

Pode haver reabsorção das falanges distais, deformidade em flexão dos dedos e deformidade da mão, com telescopagem dos dedos.

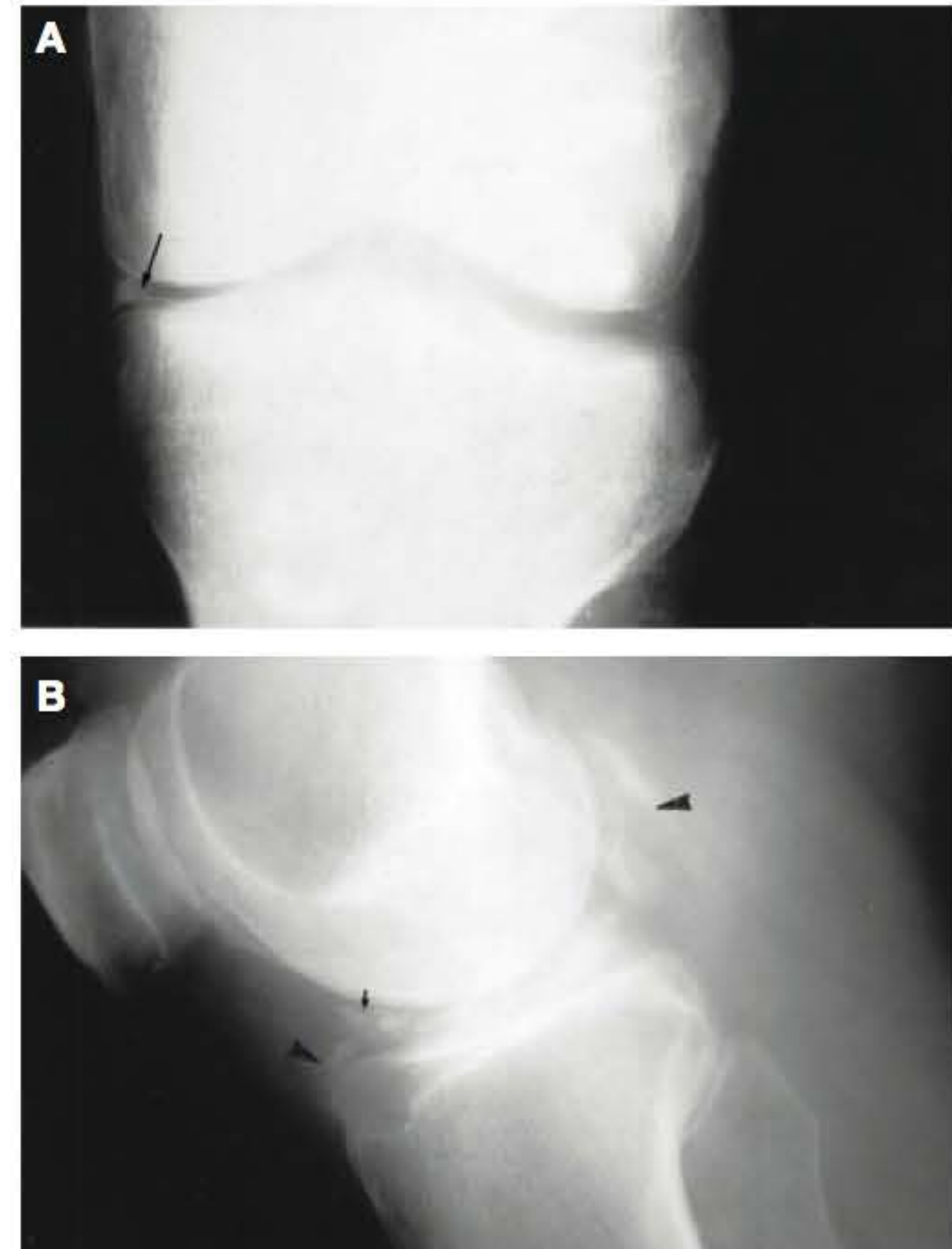
### CONDROCALCINOSE

Refere-se à deposição de cristais de pirofosfato de cálcio que leva à calcificação da cartilagem articular e dos meniscos, sendo bem característica no joelho (Figura 6.41).

As articulações mais afetadas são: joelhos, coxofemorais, sínfise púbica, MCFs, cotovelos, punhos, tornozelos e coluna.



**FIGURA 6.40** Radiografias dos pés (A) e mãos (B) em AP. Gota caracterizada por tofos para-articulares (ponta de seta), erosões ósseas articulares, longe das articulações (seta), e calcificação de partes moles (seta curva). Nota-se pouca osteoporose.



**FIGURA 6.41** Radiografias do joelho em AP (A) e lateral (B). Condrocálcinose caracterizada por calcificação do menisco (setas), da cartilagem articular e da cápsula articular (pontas de seta).

Ocorre também associada a doenças como gota, hiperparatireoidismo, hemocromatose, doença de Wilson, osteoartrite, ocrinose, acromegalia e hipofosfatase.

### OCRINOSE

A coluna lombar é afetada inicialmente e, depois, as colunas torácica e cervical.

Há redução dos espaços intervertebrais, intensa calcificação dos discos, iniciando em sua periferia, osteófitos marginais, osteoporose do corpo vertebral, calcificação dos ligamentos interespinais e sinal do vácuo em diversos locais, além de cifose e escoliose.

Há sinais de osteoartrose em ombro, coxofemoral e joelho, calcificação do menisco, osteófitos, esclerose subcondral, redução do espaço articular e corpo livre calcificado. Podem acontecer ruptura do tendão de Aquiles e achatamento das cabeças umeral e femoral.

### HEMOCROMATOSE

As articulações mais afetadas são as MCFs e as interfalangianas e as regiões de punho, cotovelo, ombro, coxofemoral e joelhos, com alterações de osteopenia, condrocálcinose e artropatia.

As alterações articulares assemelham-se às da osteoartrose. Há uma alteração característica na cabeça dos 2º e 3º metacarpos, com osteófitos em bico no lado radial.

### OSTEOPOROSE

As alterações metabólicas causam osteopenia, que na radiografia se traduz por aumento da transparência óssea. Na osteomala-  
cia, o aumento da transparência óssea ocorre por deficiência de



mineralização. Já na osteoporose, a deficiência é da substância orgânica, da matriz óssea.

Na radiografia simples, a osteoporose pode ser avaliada pela verificação da espessura da cortical do osso, que afila, gradativamente, em sua progressão. O número de trabéculas diminui no corpo vertebral e na extremidade proximal do fêmur. As vértebras podem tomar configuração bicôncava, ou “vértebra de peixe”. A osteoporose de desuso é comum nos casos de imobilização pós-fraturas e pode se generalizar, quando todo o corpo ficar inativo. A osteoporose pós-menopausa pode ser acentuada a ponto de causar fraturas espontâneas de ossos longos, coluna ou costelas. Na osteoporose senil, que pode se agravar pela diminuição das atividades, as alterações radiológicas são as mesmas que nos diversos tipos de osteoporose.

A densitometria óssea é o método mais eficiente para avaliação da osteoporose. Existem densitômetros que usam raios X, TC, radioisótopos ou US. Esses exames fornecem um gráfico do desvio padrão, que pode ser avaliado durante o tratamento.

### RAQUITISMO E OSTEOMALACIA

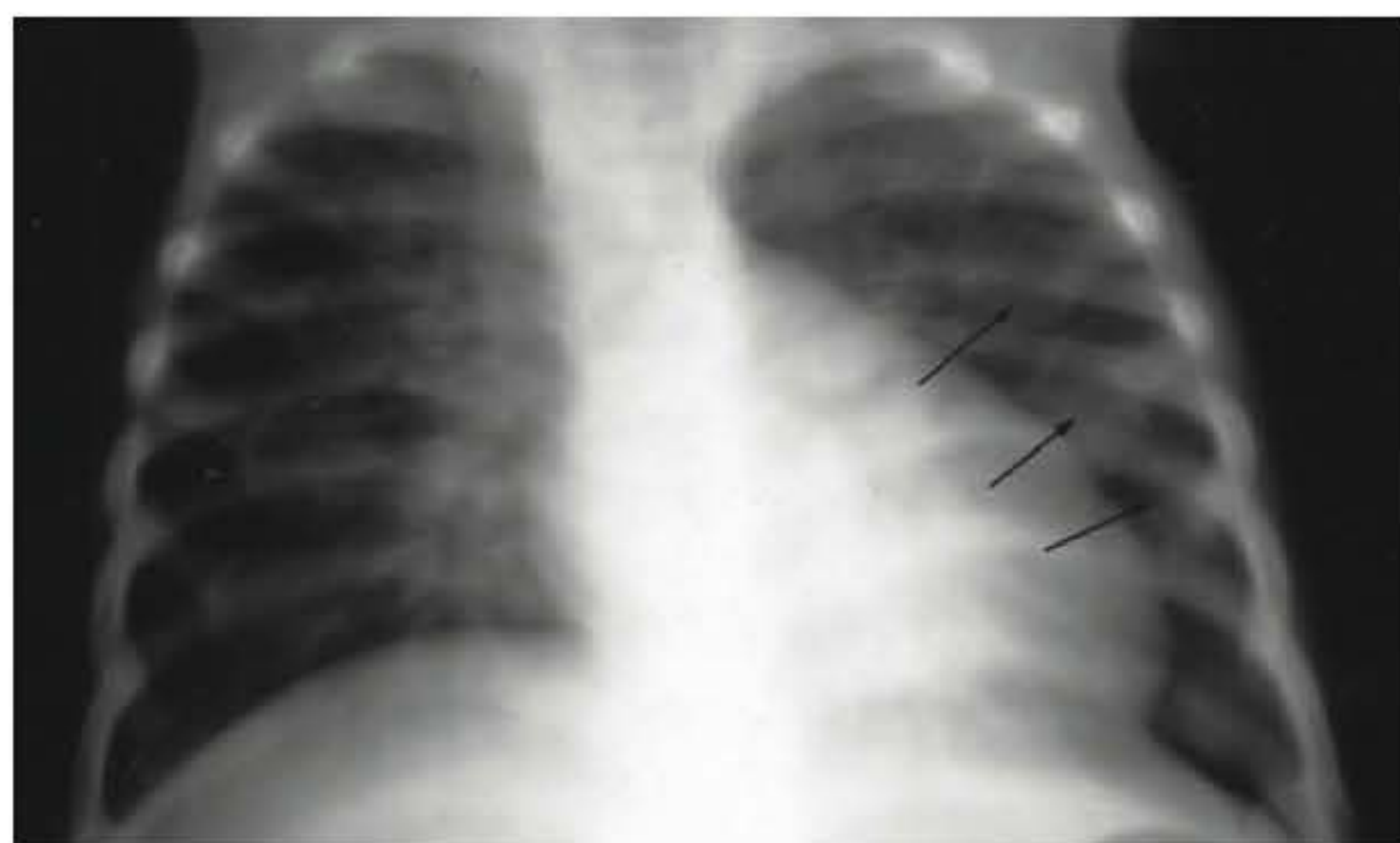
A osteopenia ocorre por deficiência da mineralização óssea, que na infância é o raquitismo. Há arqueamento das extremidades, principalmente das pernas, fechamento tardio das fontanelas e alargamento das junções condrocostais, formando o rosário raquítico no tórax (Figura 6.42). Há alargamento das plataformas de crescimento e deformidade em taça das metáfises, que ficam desorganizadas e esfiapadas. A epífise torna-se radiotransparente, com perda da nitidez periférica (Figura 6.43).<sup>41</sup>

A osteomalácia ocorre após o crescimento. Há osteopenia generalizada e múltiplas linhas radiotransparentes na cortical, perpendiculares ao eixo do osso, chamadas zona de Looser ou pseudofraturas, principalmente na margem da escápula, margem interna do colo do fêmur, face dorsal da ulna, costelas, púbis e ísquio (Figura 6.43).<sup>42</sup>

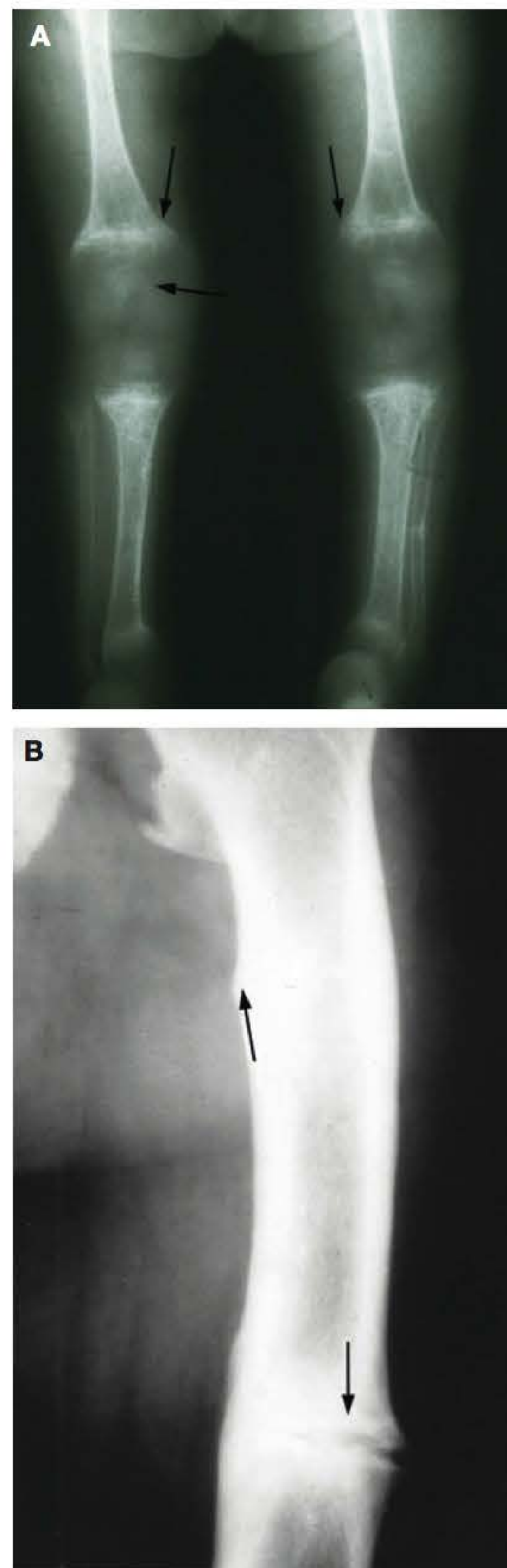
A síndrome de Milkman é uma forma de osteomalácia, com múltiplas pseudofraturas.

### ESCORBUTO

Há osteopenia generalizada, com afilamento da cortical. Aparece um aumento da densidade óssea na zona de crescimento, chamada linha branca do escorbuto.



**FIGURA 6.42** Raquitismo. Radiografia do tórax em AP revelando alargamento das junções condrocostais, dando o aspecto de rosário raquítico.



**FIGURA 6.43** Radiografia dos membros inferiores em AP. **A.** Raquitismo. Existe osteoporose acentuada, acompanhada de alargamento das plataformas de crescimento, deformidade em taça das metáfises com aspecto “esfiapado” das margens (setas longas) e epífises radiotransparentes (seta curta). **B.** Osteomalácia. Radiografia do fêmur em AP demonstrando duas zonas de Looser, com aspecto de pseudofraturas (setas).

Em torno das epífises existem um anel de densidade óssea, chamado anel de Winberger, e uma fratura na metáfise, formando o sinal do ângulo.

Há também uma faixa de menor densidade óssea na metáfise, chamada zona do escorbuto (Figura 6.44), e hemorragias subcorticais que mais tarde se calcificam.<sup>36</sup>

### DOENÇA DE PAGET

Na fase inicial ou “quente”, há osteólise na cortical e medular dos ossos longos e chatos.





**FIGURA 6.44** Escorbuto. Radiografias dos membros inferiores em AP (A) e lateral (B). Osteopenia generalizada, com cortical fina. Aumento da densidade na zona de crescimento, que é chamada linha branca do escorbuto (seta). Observa-se um anel de densidade óssea em torno das epífises, sinal de Winberger (ponta de seta). Calcificação subperiosteal, com aspecto de osso dentro do osso (seta longa).

Na fase intermediária ou mista, além da osteólise, começa a formação óssea, ficando a cortical espessada e as trabéculas, grossas. A vértebra fica com a cortical espessada, as trabéculas grossas e verticais, tomando a forma de um quadro. No crânio, há áreas de densidade óssea aumentada, como flocos de algodão, e obliteração do espaço diploico (Figura 6.45).

Na fase “fria” ou tardia, há aumento da densidade óssea, cortical espessada, trabéculas grossas e ossos alongados, alargados e arqueados. Os ossos da bacia, do crânio, os fêmures e as vértebras são acometidos com frequência. As três fases podem ocorrer num mesmo osso longo.

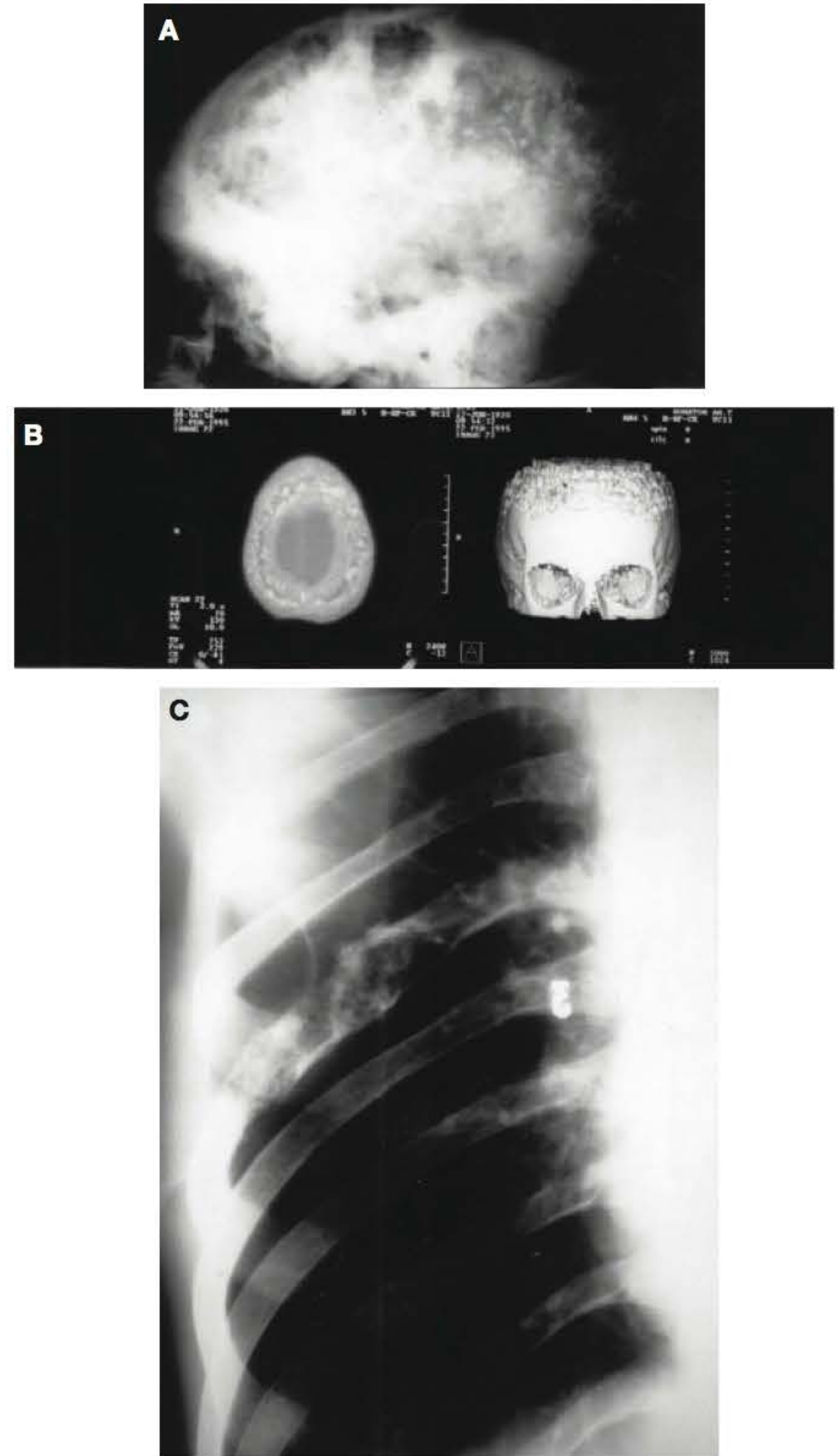
O diagnóstico diferencial mais difícil é com o Paget juvenil, ou hiperfosfatase familiar idiopática, na qual as epífises não são comprometidas.<sup>42</sup>

### HIPOTIREOIDISMO

Há retardo da maturação óssea e da ossificação em múltiplos centros, lembrando a osteonecrose, como na doença de Legg-Perthes ou na displasia epifisária *punctata*. Pouca pneumatização da face e mastoide.

### ACROMEGALIA

As alterações ósseas são vistas em crânio, mãos, pés e coluna vertebral.



**FIGURA 6.45** Paget. A. Radiografia em lateral do crânio. B. Tomografia computadorizada do crânio. C. Radiografia de arcos costais. Áreas de rarefação óssea e esclerose da cortical no crânio, dando aspecto de “flocos de algodão”. Rarefações ósseas e esclerose da cortical na costela.

Na radiografia lateral do crânio veem-se espessamentos do osso e aumento da densidade radiológica, além de espaço diploico obliterado. A sela túrcica pode ou não estar aumentada e os seios da face e as células das mastoide são hiperpneumatizados. Há prognatismo da mandíbula.

Nas mãos veem-se: alargamento da cabeça dos metacarpos e espessamento ósseo nas margens, simulando osteófitos; aumento do sesamoide da MCF do polegar, falanges distais de bases alargadas, tufos em forma de esporões e espaço articular aumentado.

No pé, em lateral, observa-se aumento das partes moles no calcanhar.

Na coluna, em lateral, veem-se: aumento do diâmetro, em anteroposterior, do corpo da vértebra, cifose torácica, lordose lombar. Além disso, os espaços intervertebrais podem estar aumentados.



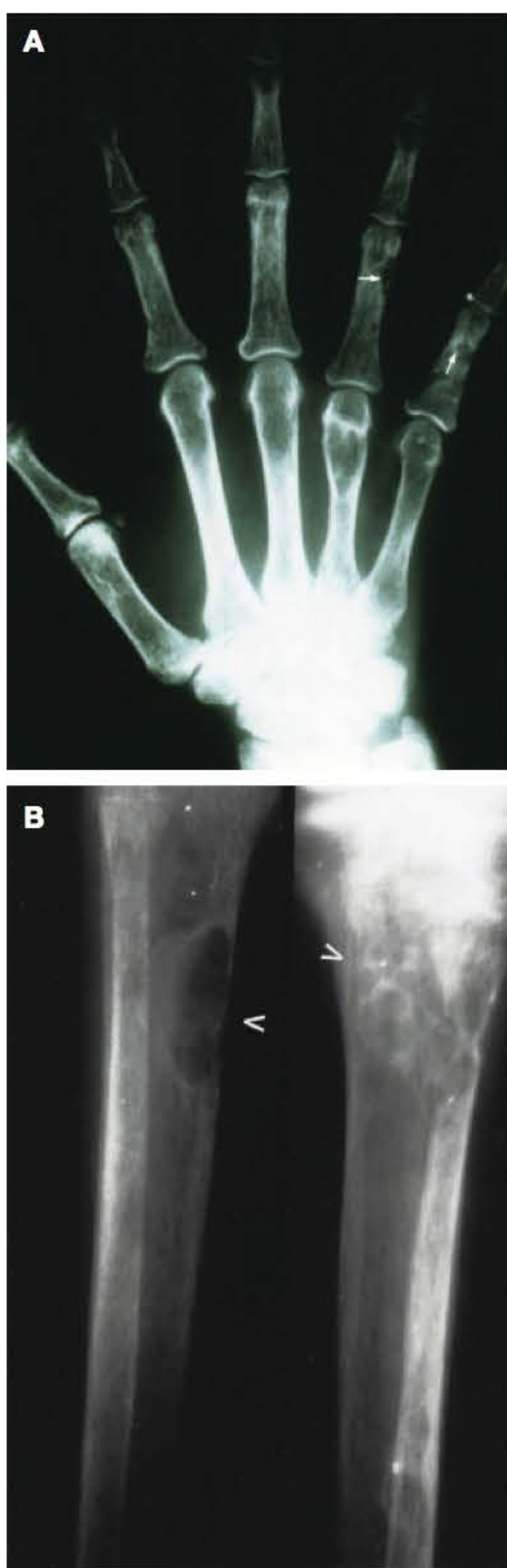
## HIPERPARATIREOIDISMO

Osteíte fibrosa cística.

Locais de preferência para manifestações radiológicas: ombros, mãos, vértebras e crânio. Reabsorção óssea subperiosteal é mais visível no 2º e 3º dedos da mão e na face radial da falange média (Figura 6.46).

Há reabsorção óssea na extremidade acromioclavicular. A reabsorção óssea é observada na acentuação das estrias ou túneis da cortical, pela perda da lâmina dura dos alvéolos dentários e, no crânio, pelo aspecto mosqueado da abóboda.

Há alterações destrutivas dos ossos, formando cistos de dimensões variadas, que constituem os chamados tumores marrons, em mandíbula, bacia ou fêmures (Figura 6.46). Nas vértebras, há aumento da densidade óssea, em faixas, nas partes



**FIGURA 6.46** Hiperparatireoidismo. **A.** Radiografias da mão em AP. **B.** Radiografias da tíbia em AP e lateral. Existem áreas de reabsorção óssea e cistos (setas). Na tíbia, observa-se grande cisto com orla de esclerose: “tumor marrom” (ponta de seta).

superior e inferior dos corpos vertebrais, dando aspecto de “sanduíche”.

Há depósitos de cálcio em cartilagens articulares, fibrocartilagens, tecidos mole e vascular; fraturas patológicas nas costelas e vértebras; deslizamento das cabeças femoral e umeral; instabilidade articular.

## ARTRITE REUMATOIDE

No esqueleto apendicular, todas as articulações podem ser atingidas, ocorrendo preferencialmente nas MCFs e IFPs.

Nos pés, há igual distribuição, com preferência para o hálux. No esqueleto axial, as alterações predominam na coluna cervical. Geralmente a AR é simétrica, mas em certos casos pode ser assimétrica ou mesmo monoarticular.

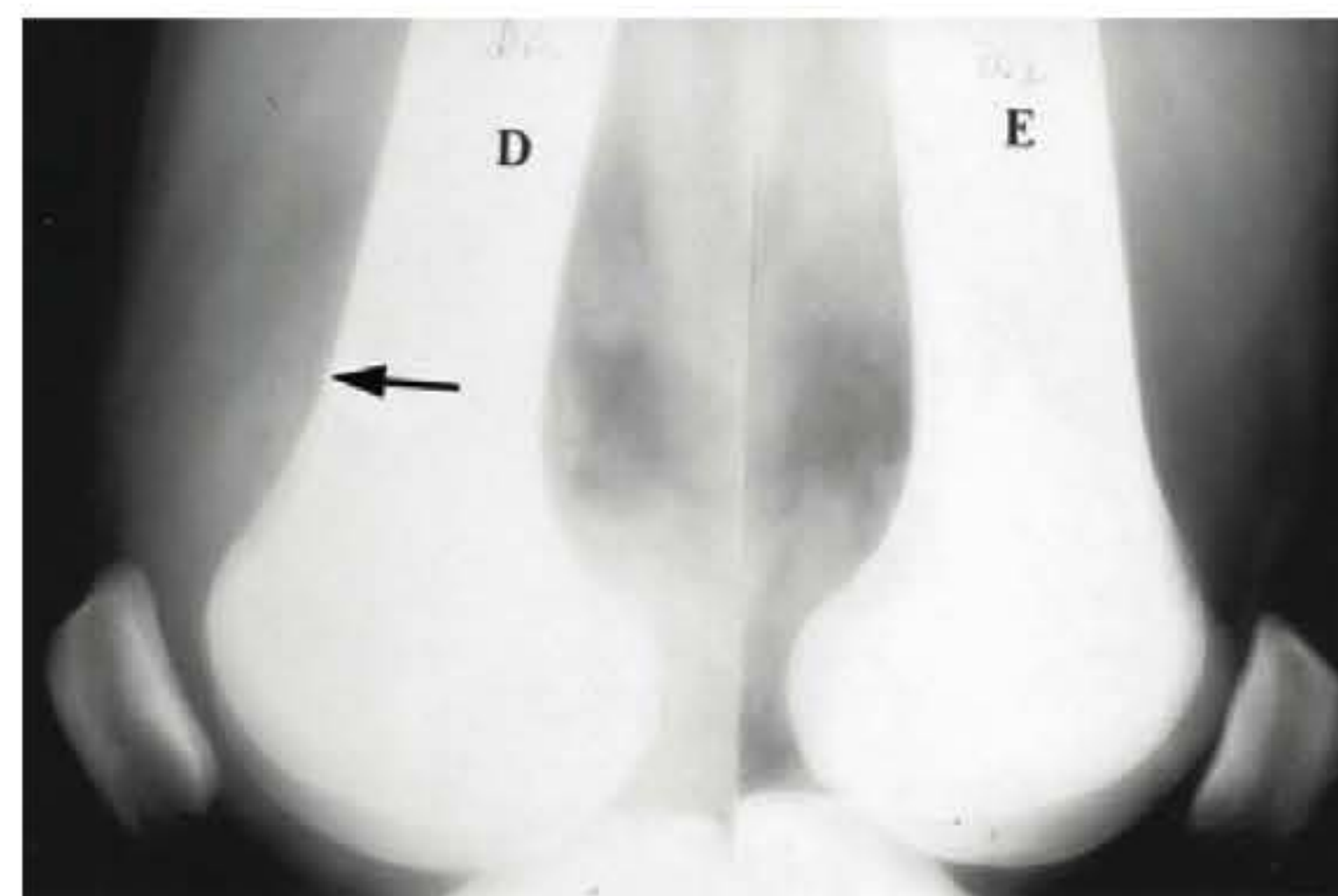
Nas articulações, observam-se as seguintes alterações radiológicas: tumefação de partes moles, osteoporose periarticular, redução do espaço articular, pseudocistos, periostite, alteração da cortical, subluxação e deformidades (Figura 6.47).

A mão é a região mais afetada. Tumefação de partes moles e osteoporose periarticular são os sinais mais precoces, podendo haver redução do espaço articular. As erosões marginais, junto à inserção da cápsula articular, são primeiramente visíveis na face palmar ou ulnar da cabeça dos metacarpos (Figura 6.48). A radiografia na incidência oblíqua, em semissupinação, é a mais indicada na fase inicial. As erosões centrais, no meio da superfície articular, são mais tardias. As erosões de compressão, por efeito de contração muscular, no osso osteoporótico causam invaginação da cabeça do metacarpiano na base da falange.

Erosões superficiais, subperiosteais no córtex da diáfise, mais bem vistas na parte distal dos metacarpos, simulam o hiperparatireoidismo.

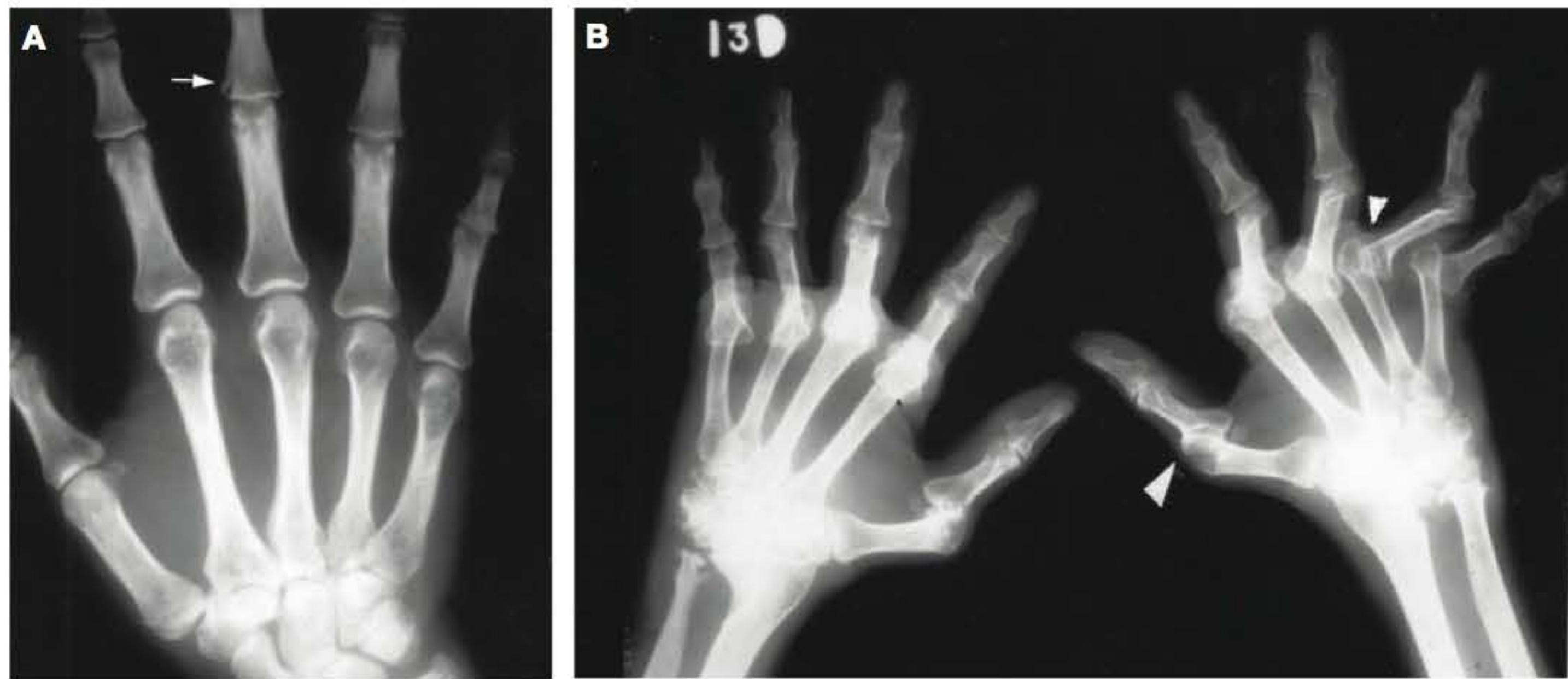
Calcificações periosteais são mais frequentes no 1º metacarpo e na 1ª falange do polegar. Os pseudocistos originam-se das erosões marginais e podem atingir grandes dimensões. Os desvios ulnares e as subluxações são acompanhados de erosões e, na artrite reumatoide, são irreversíveis.

A deformidade *boutonniere* é causada pela flexão da IFP e extensão da distal. A deformidade em “pescoço de cisne”, ao contrário, é causada pela extensão da IFP e flexão da distal. No



**FIGURA 6.47** Radiografia dos joelhos em lateral revelando tumefação de partes moles suprapatelar à direita (D) derrame articular, com pequeno deslocamento da patela pelo derrame. Joelho esquerdo (E) sem alterações radiológicas, para comparação.





**FIGURA 6.48** Artrite reumatoide. Radiografia das mãos em AP. **A.** Fase inicial. Osteoporose periarticular. Redução de espaços interfalangeais proximais dos 3º, 4º e 5º dedos. Erosão marginal na base da 2ª falange do 3º dedo (seta). **B.** Fase tardia. Deformidades articulares com luxações dos dedos. Deformidade de *boutonniere* no 4º dedo esquerdo e “caroneiro” do polegar (pontas de seta). Anquilose do carpo. Erosões extensas na ulna.

polegar, a deformidade de *boutonniere* é chamada de “caroneiro” (Figura 6.48). As interfalangeais distais são geralmente poupadas. A deformidade com telescopagem dos dedos é chamada de *lorgette*. Esclerose, osteófitos e anquilose aparecem nos casos avançados.

- **Punho:** erosões nas apófises estiloides da ulna, rádio, articulação radioulnar, escafoide, trapézio, capitato e tríquetro. Há alargamento da articulação radioulnar e deslocamento dorsal da ulna e palmar da articulação radiocárpica. A anquilose só é encontrada nos casos avançados (Figura 6.48).

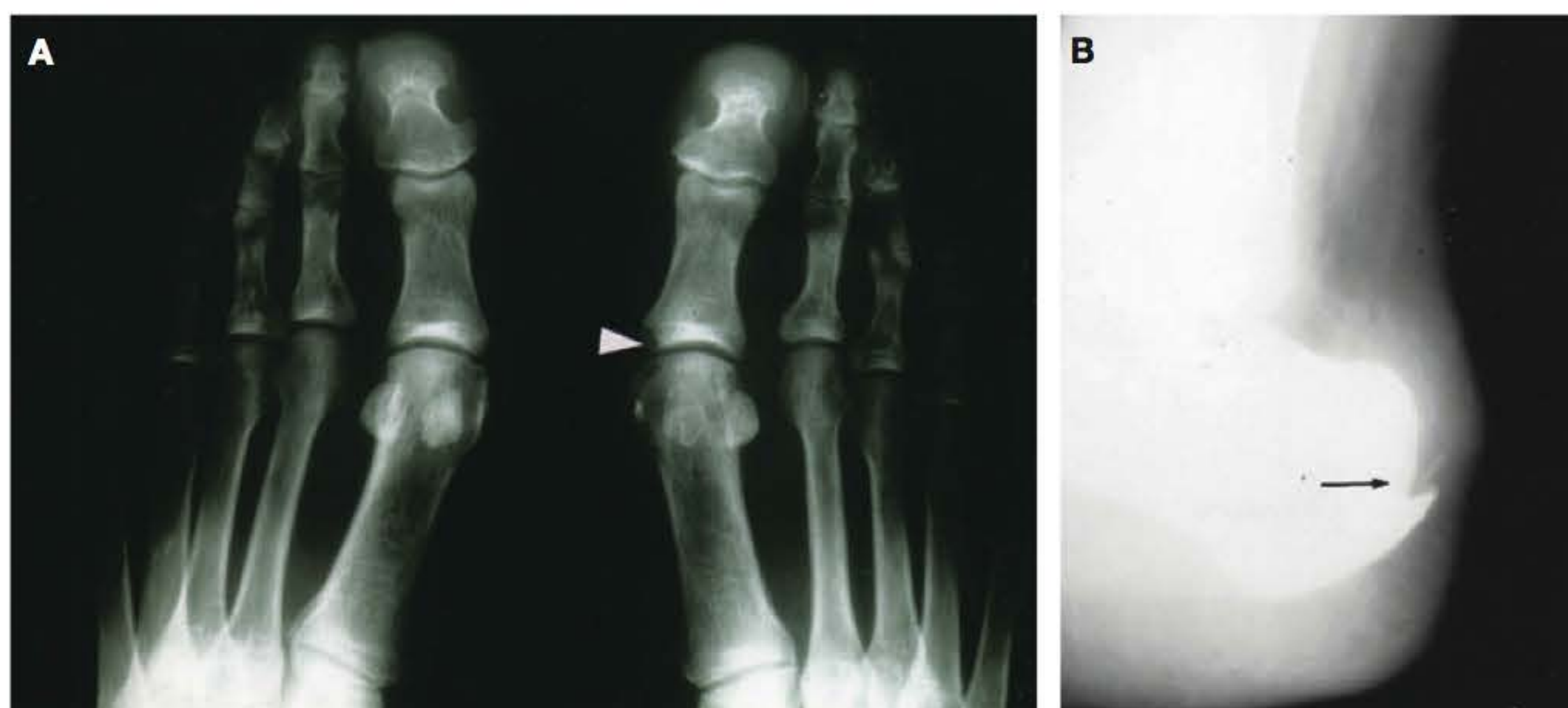
- **Pés:** as alterações são análogas às da mão, com erosões iniciais na face medioplantar da cabeça do 1º metatarso. Hálux valgo é a deformidade mais comum (Figura 6.49). Ocorre desvio lateral dos dedos nas MTTFs, exceto do 5º dedo, e flexão dos dedos. No médio pé, causa o pé plano valgo. Entre a parte posterior do calcâneo e o tendão de Aquiles existe uma área de radiotransparência causada pelo tecido gorduroso. Na AR, essa radiotransparência desaparece parcialmente e o tendão fica mais

espesso. Nas faces posterior e inferior do calcâneo pode haver erosão e calcificação (Figura 6.49).

- **Cotovelo:** alterações gerais já descritas. Às vezes se associa a bursite na face posterior do olécrano. A anquilose é rara. Pode ocorrer fratura patológica do olécrano como complicação da AR.

- **Joelho:** o derrame articular é mais bem visto na radiografia em lateral, região suprapatelar, com aumento da densidade radiológica nessa região. Há redução homogênea dos três compartimentos articulares – medial, lateral e retropatelar. As erosões são menos frequentes, mas, quando aparecem, são laterais ou mesmo centrais, no côndilo femoral medial. Além de grandes cistos, pode haver erosões intercondilares e na articulação tibiofibular.

- **Ombro:** o comprometimento do ombro não é inicial na AR. Pode haver: luxação da cabeça umeral para cima; erosões na extremidade distal da clavícula com afilamento ósseo; erosões marginais na cabeça umeral e na cavidade glenoide; e erosão por pressão na cabeça umeral, causando deformidade em forma de “machadinha”.



**FIGURA 6.49** Artrite reumatoide. **A.** Radiografia dos pés em AP. Notam-se erosões marginais na base da falange proximal do 1º dedo e do 1º metatarso esquerdo (ponta de seta) e hálux valgo. **B.** Radiografia em lateral do calcâneo para partes moles, notando-se espessamento do tendão de Aquiles e calcificação tendínea (seta).



- **Coxofemoral:** há destruição da cartilagem articular, com redução uniforme do espaço articular, erosões e deslocamento medial da cabeça femoral no acetábulo, causando protrusão acetabular. A destruição da cabeça femoral por necrose asséptica pode ser uma consequência da artrite reumatoide (Figura 6.50).

- **Coluna vertebral:** há predileção por coluna cervical, articulação atlantoaxial, interapofisárias e plataformas vertebrais. Existem erosões, redução de espaços articulares, subluxação, osteoporose e anquilose. A apófise odontóide fica separada do arco anterior do atlas, em lateral, cerca de 2,5 mm. Na subluxação, este espaço é aumentado (Figura 6.51).

Há também deslocamento para cima da apófise odontóide. As subluxações dos corpos vertebrais são mais bem vistas na radiografia em lateral e com flexão, preferentemente em C4-C5, ou múltipla (Figura 6.51).

Osteófitos, em geral, não são encontrados, e as erosões aparecem nas plataformas vertebrais – simulando núcleos de Schmorl – e nas articulações interapofisárias. O processo espinhoso fica afilado. Há anquilose das interapofisárias em fase avançada, sendo raro o acometimento das colunas torácica e lombar.

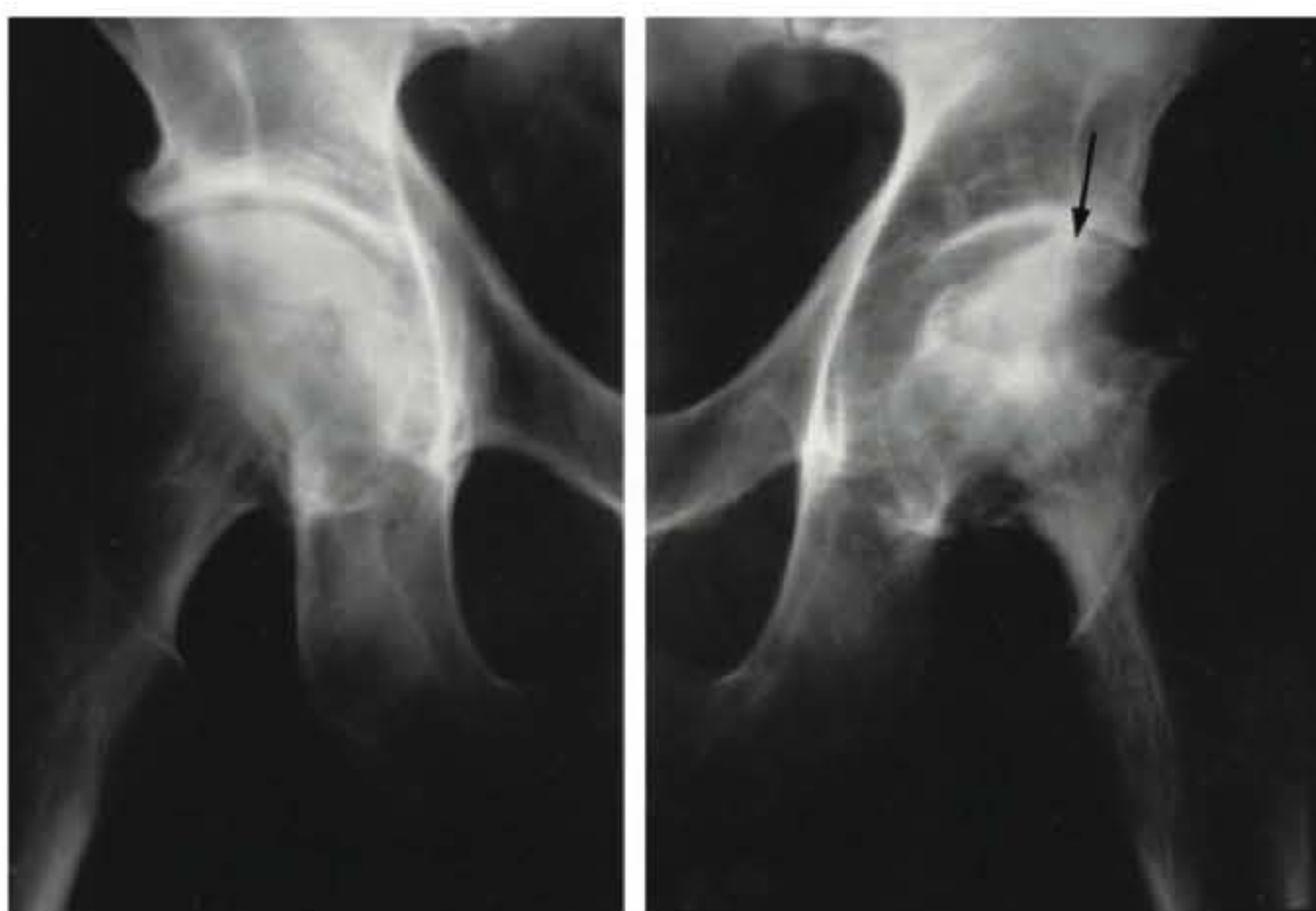
As articulações temporomandibulares e acromioclaviculares também podem ser envolvidas, com as mesmas alterações já descritas.

A radiografia do tórax pode mostrar derrame pleural ou pericárdico, pneumotórax, nódulos pulmonares, fibrose intersticial e doença de Caplan.

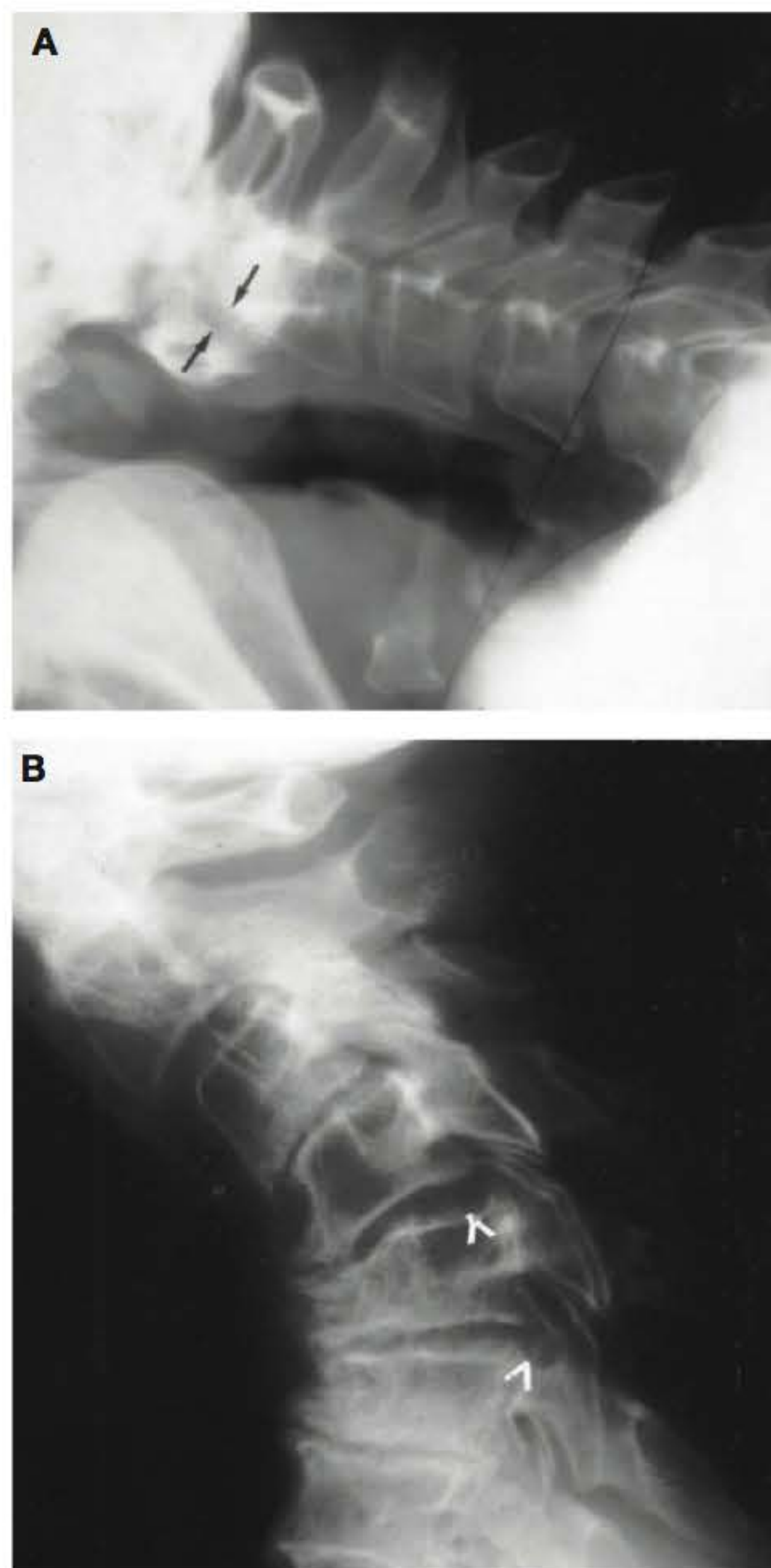
## ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Atinge, caracteristicamente, as articulações sacroilíacas e a coluna vertebral. No esqueleto apendicular, as coxofemorais são as mais atingidas.

- **Sacroilíacas:** são atingidas precocemente, sendo o acometimento geralmente bilateral e simétrico. Em ordem progressiva, têm-se: perda de definição nas margens articulares, osteoporose, esclerose nas margens ilíacas e na margem sacra, erosões,



**FIGURA 6.50** Necrose avascular. Radiografia da coxofemoral em AP mostra osteólise da cabeça femoral por necrose avascular asséptica (seta).



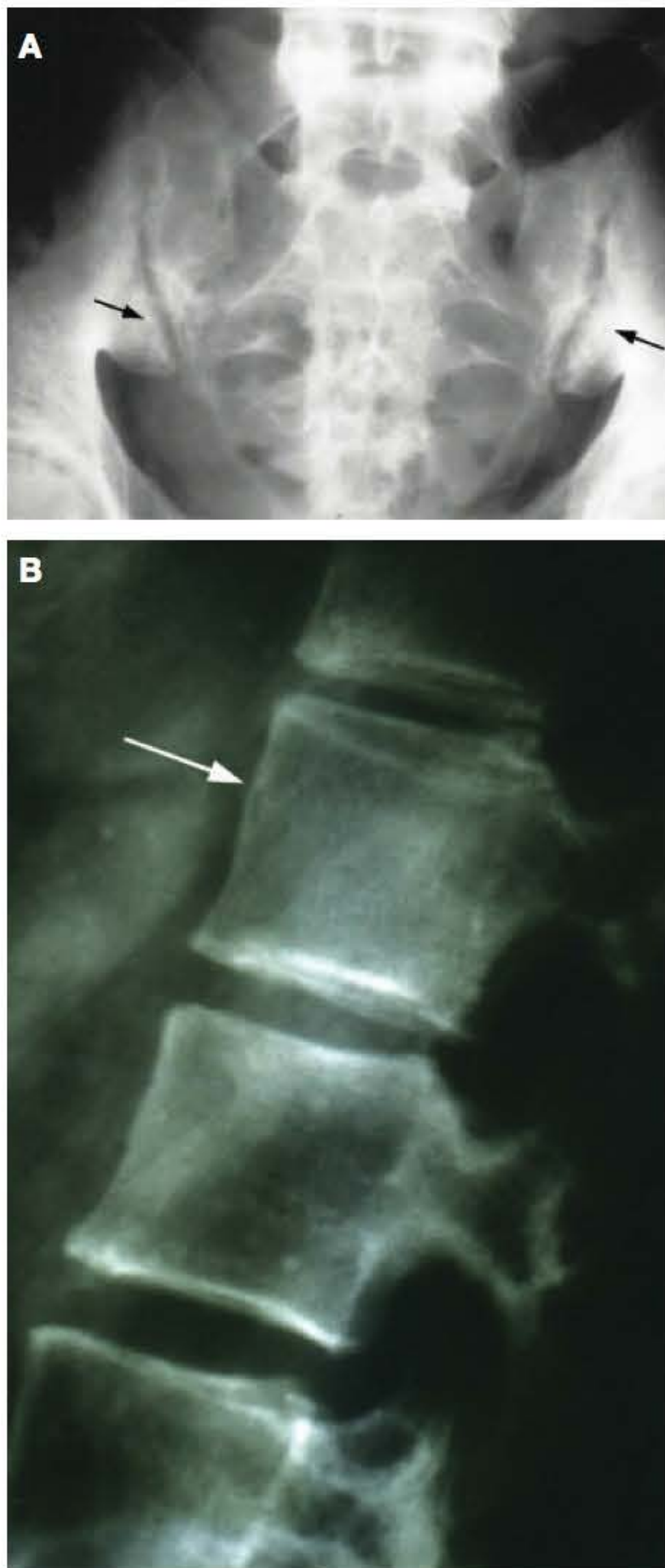
**FIGURA 6.51** Artrite reumatoide. **A.** Radiografia da coluna cervical em lateral flexão. Nota-se subluxação atlantoaxial, com aumento do espaço entre a apófise odontóide e o arco anterior do atlas (setas). **B.** Radiografia da coluna cervical em lateral neutra. Inversão da lordose, alargamento dos espaços C4-C5 e C5-C6 posteriormente (ponta de seta), irregularidades de margens e redução de espaços intervertebrais.

redução do espaço articular e anquilose, com desaparecimento da esclerose (Figura 6.52).<sup>42</sup> A TC é bastante sensível na detecção precoce das lesões.

- **Coluna vertebral:** as alterações começam na coluna lombar superior e torácica inferior. Há osteíte e erosões na superfície anterior dos corpos vertebrais, fazendo desaparecer a concavidade normal da vértebra, que fica retificada (Figura 6.52). A osteíte tende a desaparecer, ficando uma área de esclerose no ângulo anterior da vértebra. As articulações interapofisárias são atingidas com erosões, esclerose subcondral e anquilose. Pontes ósseas, chamadas sindesmófitos, laterais e anteriores, saem do ângulo da vértebra, em direção vertical, unindo as vértebras umas às outras e dando à coluna uma típica configuração de bambu (Figura 6.53).

Os osteófitos, característicos das artroses, são diferentes: saem do corpo da vértebra e têm a direção mais horizontal. A calcificação dos ligamentos interespinhosos resulta na formação de uma linha mediana, vertical, na radiografia em AP. Existem erosões nas vértebras e processos espinhosos. Há anquilose dos





**FIGURA 6.52** Espondilite anquilosante. **A.** Radiografia das sacroilíacas em AP (Ferguson). Irregularidades de margens, com pequenas erosões e discreta esclerose marginal bilateralmente (setas). **B.** Radiografia da coluna lombar em lateral. Irregularidade e retificação da superfície anterior dos corpos vertebrais de L1 e L2 (seta branca), sinal inicial.

corpos vertebrais, apófises espinhosas e das interapofisárias, retificando a coluna ou levando a acentuada cifose.

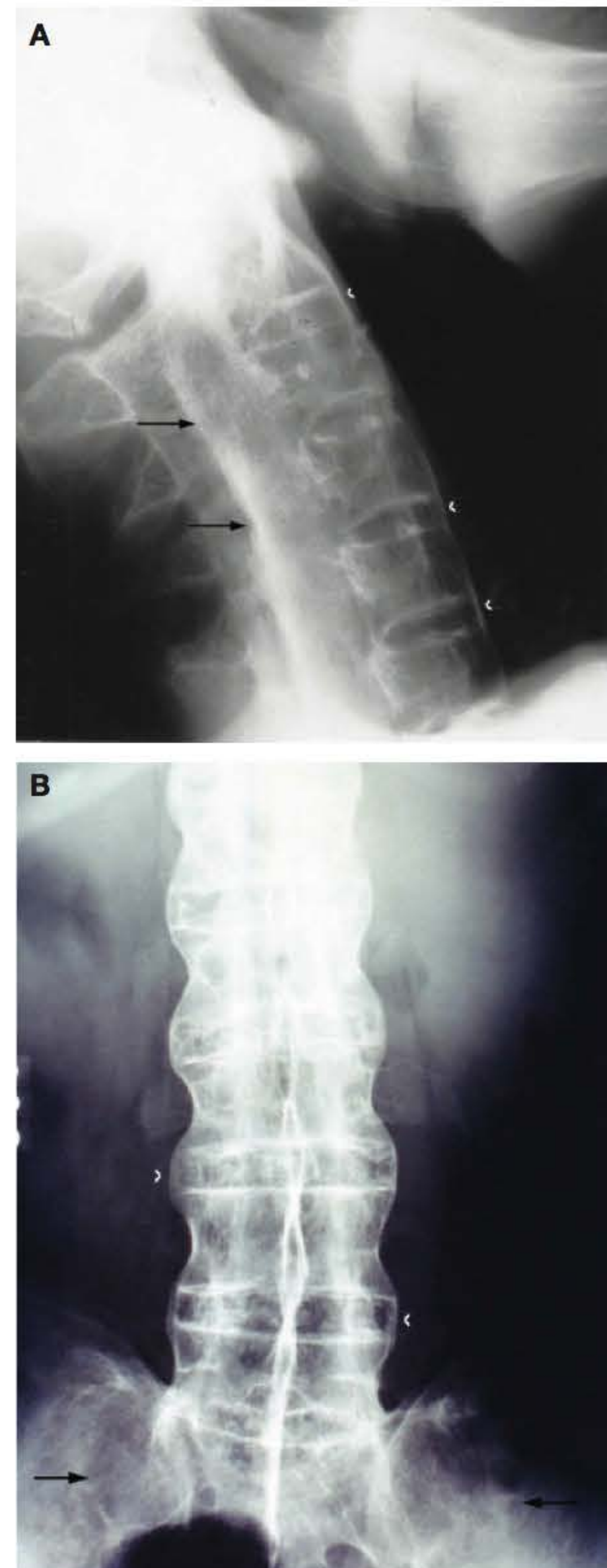
Lesões nos discos intervertebrais e nos corpos vertebrais contíguos permanecem nas regiões ainda móveis da coluna vertebral.

Articulações apendiculares, como as coxofemorais e ombros, são as mais atingidas, de modo semelhante ao da AR, mas com menos osteoporose e mais reação de osteoesclerose, que termina com anquilose óssea. Pode apresentar osteófito entre a cabeça femoral e o colo do fêmur.

No calcâneo pode aparecer erosão acima da inserção do tendão de Aquiles.

Há calcificações nas inserções musculares, formando espículas na tuberosidade do ísquio, ilíaco e calcâneo.

A radiografia do tórax pode mostrar fibrose apical, derrames pleural e pericárdico e aumento do ventrículo esquerdo. Fibrose e escavação no terço superior do pulmão simulam lesão tuberculosa.



**FIGURA 6.53** Espondilite anquilosante. **A.** Coluna cervical em lateral. Fusão total das interapofisárias com calcificação (setas). Sindesmófitos anteriores ligando os corpos vertebrais (pontas de seta). **B.** Coluna lombar em AP. Sindesmófitos em ponte entre os corpos vertebrais, dando a configuração em “bambu” (pontas de seta). Sacroilíacas fundidas (setas).

### ARTRITE REATIVA

A artrite reativa caracteriza-se por artrite, uretrite, conjuntivite ou uveíte e lesões mucocutâneas.

Há predileção pelas articulações dos membros inferiores: joelho, tornozelo e, no pé, MTFs, IFPs e interfalangiana do hálux. A distribuição é assimétrica, monofocal ou multifocal.

Há tumefação de partes moles, redução do espaço articular e erosões ósseas, sempre nas pequenas articulações, além de calcificação periosteal linear ou espiculada, inclusive no calcâneo, que pode levar a grandes deformidades nos pés.

Nas articulações sacroilíacas há erosão e redução de espaço, geralmente sem fusão, uni ou bilateral.



Na coluna, o acometimento é assimétrico, com sindesmófitos rústicos, como na artrite psoriásica, podendo haver ossificação paravertebral.

## ARTRITE PSORIÁSICA

As alterações articulares podem, eventualmente, preceder as alterações cutâneas e a artrite destrutiva nas interfalangianas distais dos pés e das mãos. Pode haver anquilose óssea nessas articulações. Há destruição das extremidades ósseas das articulações interfalangianas, com aumento do espaço articular e demarcação nítida das superfícies ósseas adjacentes, e destruição da interfalângiana do 1º metatarso, com proliferação óssea irregular na base da falange distal e absorção dos tufos das falanges distais. Não há osteoporose nem desvio ulnar dos dedos. Há erosões na face posterior do calcâneo, formação de esporão ósseo e erosão dos côndilos da mandíbula.

Há artrite mutilante em mãos e pés. No pé, o mais atingido é o primeiro metatarso.

O acometimento da sacroilíaca pode ser uni ou bilateral, com apagamento das margens, erosões, estreitamento de espaços, esclerose reativa e anquilose.

Na coluna vertebral existe um sindesmófito característico, rústico, assimétrico, saindo do meio da vértebra e ligando áreas da coluna, com preferência para as colunas lombar, torácica inferior e cervical inferior (Figura 6.54).<sup>42</sup>

Existe ossificação paravertebral, próxima à vértebra, mas separada do corpo vertebral, e pode haver luxação atlantoaxial. É rara a ocorrência de retificação de vértebras e fusão de interapofisárias.



**FIGURA 6.54** Artrite psoriásica. Radiografia da coluna cervical em lateral. Extenso sindesmófito rústico saindo do meio do corpo da vértebra em C5 e C6 (seta). Irregularidade do ângulo anterossuperior do corpo vertebral de C5 (ponta de seta) e das articulações interapofisárias C2-C3 e C3-C4 (ponta de seta dupla).

## ENTEROARTRITES

As enteroartropatias podem estar associadas a doença de Crohn e colite ulcerativa.

As alterações de tumefação de partes moles, osteoporose justa-articular, redução de espaço, erosão e anquilose são mais raras e suaves.

Acometem articulações apendiculares, como joelhos, mãos, punhos e pés, havendo artrites migratórias ou monoartrite.

Na coluna, aparecem sindesmófitos e anquiloses, como na espondilite anquilosante.

As sacroilíacas são mais frequentemente envolvidas com esclerose, redução do espaço, erosões e anquilose (Figura 6.55).<sup>43,44</sup>

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Nas articulações, observam-se tumefação de partes moles, osteoporose, derrame articular e redução de espaço. As erosões são raras.

Necrose asséptica da cabeça femoral ou umeral pode ocorrer.

A radiografia do tórax pode mostrar derrame pleural ou pericárdico, pneumonite intersticial e nódulos pulmonares.

Linfadenomegalias e esplenomegalia podem ser pesquisadas com US, TC ou RM.

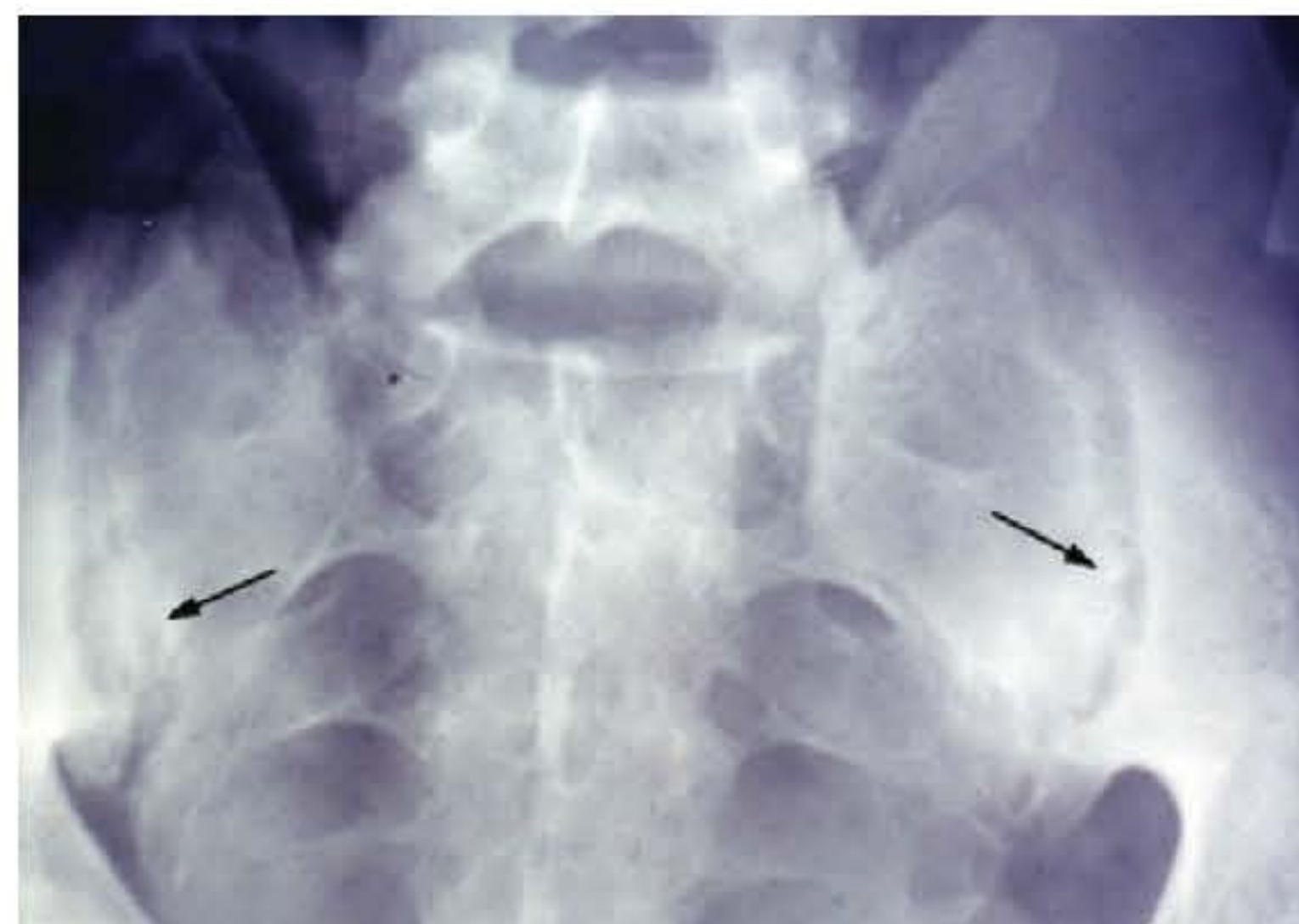
## ESCLEROSE SISTÊMICA

As manifestações articulares são semelhantes às da AR, preferindo sempre as pequenas articulações.

Há atrofia das partes moles na ponta dos dedos e perda dos tufos nas falanges distais, causando uma configuração pontiaguda ou arredondada e calcificações de partes moles, especialmente na extremidade distal dos dedos (Figura 6.56).

A esclerodermia também apresenta alterações em pele, esôfago, intestino delgado e pulmão. Mediante o estudo radiológico do trânsito esofagogastrointestinal podem-se avaliar o retardo do esvaziamento do esôfago e do estômago, os espasmos no intestino delgado e a dilatação assimétrica das haustrações do cólon.

A fibrose intersticial pulmonar pode ser avaliada com maior eficiência pela TC de alta resolução.



**FIGURA 6.55** Artrite enteropática. Radiografia das sacroilíacas em AP (Ferguson). Alargamento dos espaços articulares, pequenas erosões marginais e esclerose de margens (setas).





**FIGURA 6.56** Esclerose sistêmica. Radiografia da mão em AP (esclerodermia). Atrofia de partes moles, reabsorção dos tufos das falanges distais (setas) e calcificações de partes moles (ponta de seta).

### ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

As patologias oligoarticulares na Artrite idiopática juvenil (AIJ) são mais frequentes do que na forma adulta e podem modificar o crescimento ósseo, acelerando-o ou retardando-o. Existem calcificações periosteais, braquidactilia e afilamento das diáfises.

Destruição da cartilagem articular e erosões são manifestações tardias. Há maior tendência para anquiloses do que na forma adulta e pode ocorrer uma faixa de radiotransparência submetafísica. As articulações mais acometidas são joelho, tornozelo e punho. No joelho, há tumefação de partes moles, supercrescimento

das epífises, retificação da margem inferior da patela, afilamento das diáfises e redução dos espaços articulares. Na coxofemoral, há protrusão acetabular, subluxação ou anquilose.

Pode haver erosão dos côndilos da mandíbula, fossa condiliana mais ampla, anquilose das interapofisárias e dos corpos vertebrais e osteoporose generalizada. Na coluna, a doença tem preferência pela região cervical (Figura 6.57).

A subluxação atlantoaxial, quando ocorre, reveste-se de gravidade devido às manifestações neurológicas.

### ARTRITE DE JACCOUD

É uma rara sequela de febre reumática em mãos e pés, acometendo principalmente as articulações MCFs, MTTFs e IFPs, sem comprometimento do osso, com desvio ulnar das MCFs, edema de partes moles, subluxação e deformidade em flexão, além de hiperextensão das interfalangeanas. O processo pode ser reversível.

### ARTRITE PIOGÊNICA

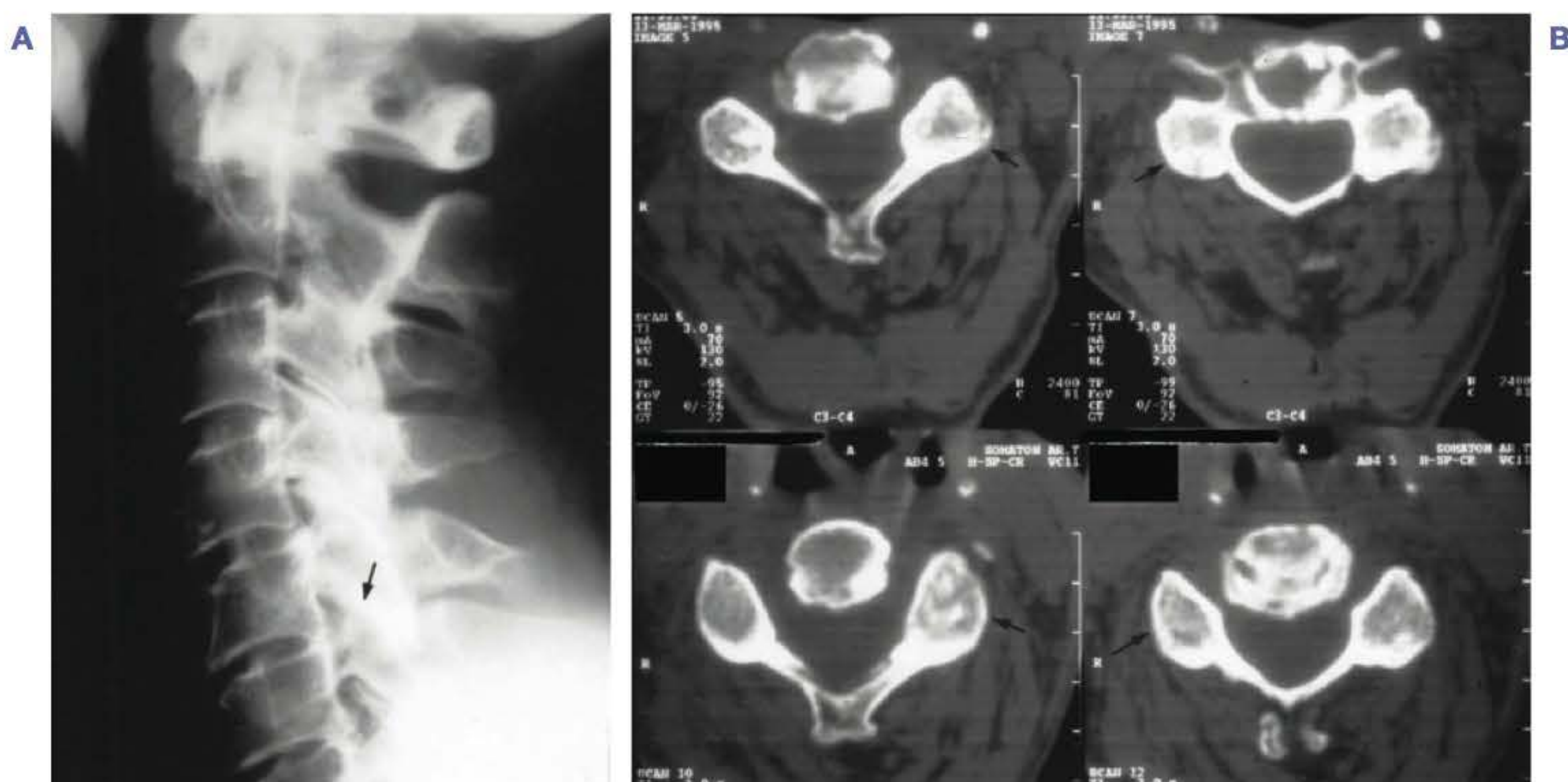
Atinge a articulação por via hematogênica, por extensão do tecido vizinho, trauma, punção ou cirurgia.

As alterações básicas são tumefação de partes moles e destruição das cartilagens articulares e dos ossos junto da articulação. Podem ocorrer sequestro e calcificação periosteal se o processo de osteomielite se estabelece. A destruição óssea precede a osteoporose. Na cura, as superfícies ósseas ficam irregulares ou pode haver anquilose.

Na criança, a distensão da cápsula articular provoca luxação na coxofemoral e no ombro (Figura 6.58).

Na coluna, o disco intervertebral é invadido por processo infeccioso do corpo vertebral vizinho, com redução do espaço intervertebral, colapso do corpo da vértebra e formação de abscesso paravertebral.

Na cura, há esclerose, osteófito, fusão de corpos vertebrais e calcificação.



**FIGURA 6.57** Artrite idiopática juvenil. **A.** Radiografia da coluna cervical em lateral. **B.** Tomografia computadorizada da coluna cervical, nível C3-C4. Anquilose das articulações interapofisárias em estágios diferentes (setas).





**FIGURA 6.58** Radiografias em AP das coxofemorais. artrite piogênica. **A.** Osteólise no acetábulo, com irregularidades nas margens articulares e na cabeça do fêmur à direita. Osteopenia regional. **B.** Recém-nato. Tumefação de partes moles e luxação coxofemoral à direita.



**FIGURA 6.59** Tuberculose osteoarticular. Radiografia do ombro em AP demonstrando grande área de osteólise na cabeça umeral, ou *caries sicca*, com irregularidades na cavidade glenoide (setas). Existe linfadenomegalia com calcificações na axila (pontas de seta).

### ARTRITE TUBERCULOSA

É, principalmente, secundária à forma pulmonar ou do aparelho genitourinário, por via hematogênica.

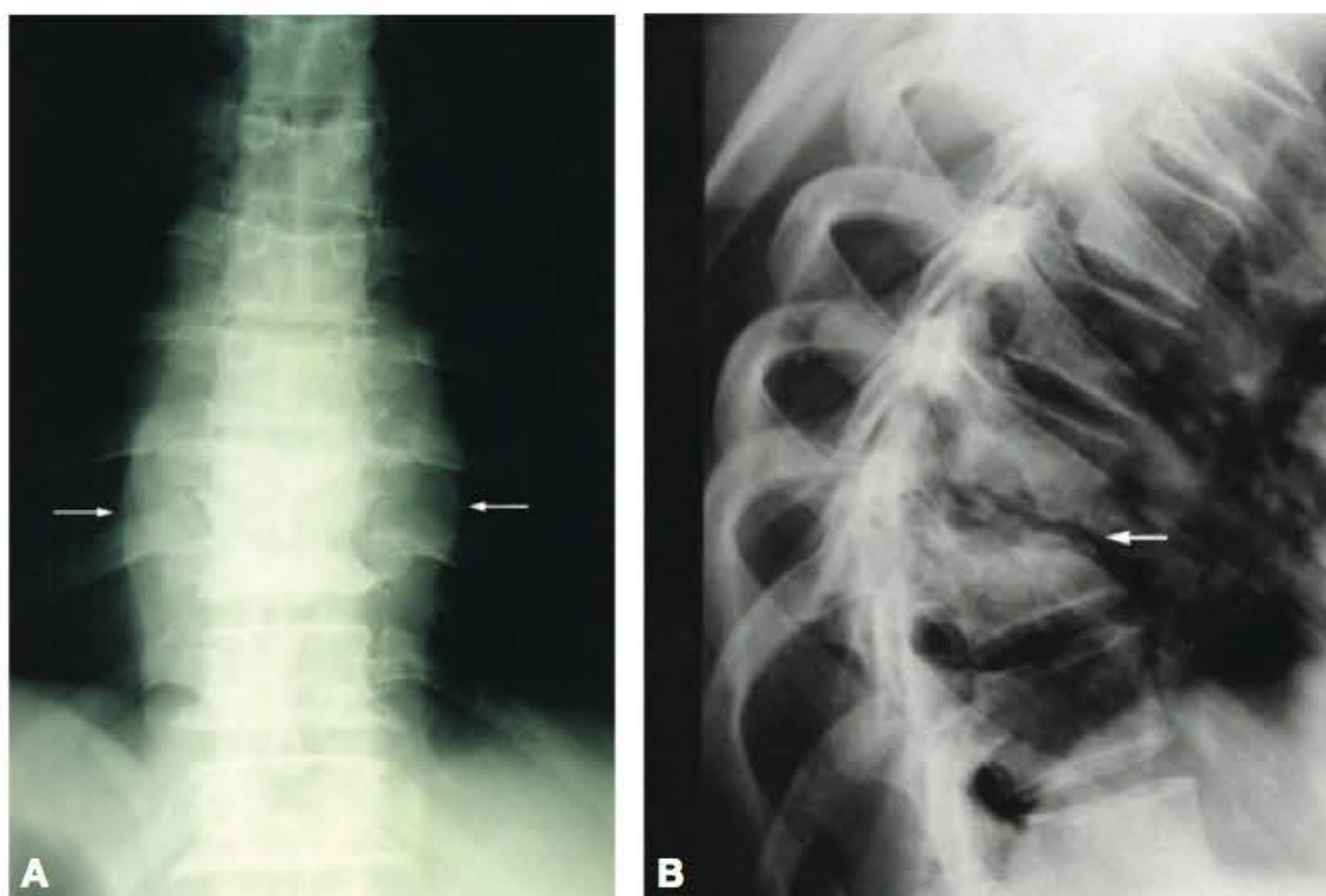
Há osteoporose, redução do espaço articular e erosões marginais. A osteoporose precede a destruição óssea, o que é bem característico da tuberculose.

A destruição da cartilagem articular se inicia na periferia, mas no joelho a destruição central pode ser precoce.

No ombro, há grande osteólise na cabeça umeral, chamada *caries sicca* (Figura 6.59).

Há envolvimento de osso subcondral, com áreas de esclerose e sequestro em ambos os lados da articulação e, na sacroilíaca, marcada destruição, com alargamento do espaço articular, sem esclerose óssea.

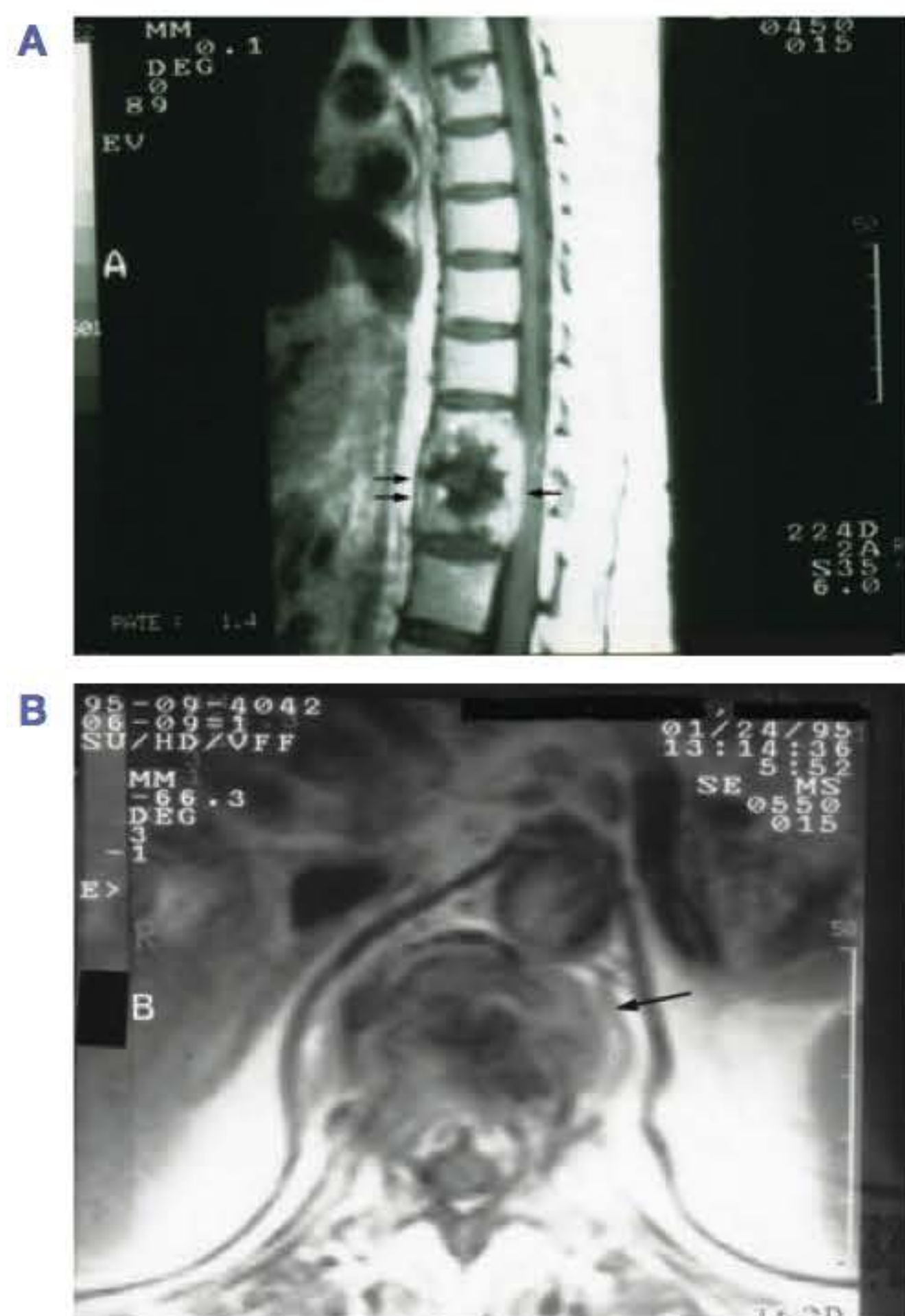
Na cura, observam-se esclerose, calcificação e anquilose óssea. A coluna é o local de maior envolvimento da tuberculose óssea, com destruição do corpo vertebral e do disco, espaço intervertebral reduzido, colapso da vértebra, gibosidade e abscesso paravertebral. É o chamado mal de Pott (Figura 6.60).



**FIGURA 6.60** Espondilodiscite tuberculosa. Radiografia da coluna torácica em AP. **A.** Revelando abscesso paravertebral (seta) e em lateral. **B.** Demonstrando destruição de corpos vertebrais e do disco correspondente (seta).



O envolvimento dos pedículos é raro e o processo neoplásico difere do inflamatório porque destrói a vértebra, inclusive o pedículo, e respeita o disco intervertebral. A RM é indicada para os processos inflamatórios da coluna vertebral, principalmente para estudo das estruturas no canal raquiano (Figura 6.61).



**FIGURA 6.61** Imagens por ressonância magnética nos planos sagital (A) e axial (B) em T1, após uso da substância paramagnética. Redução na altura dos corpos vertebrais, destruição das plataformas e discos intervertebrais e proliferação de tecido, envolvendo partes moles que reduzem o canal raquiano, caracterizando a espondilodiscite tuberculosa.

## OSTEÍTE SIFILÍTICA

Pode ser congênita ou adquirida.

- **Congênita:** osteocondrite, periostite e osteíte são as lesões principais.

São mais bem vistas na tíbia, de forma difusa e simétrica. Lesão destrutiva nas metáfises exibe o sinal de Winberger, ou seja, osteólise na superfície medial da metáfise proximal da tíbia (Figura 6.62).

Nos casos tardios, há arqueamento anterior da tíbia, resultando na configuração da tíbia em sabre (Figura 6.62).

- **Adquirida:** osteíte crônica com esclerose irregular da cavidade medular e abscesso de forma gomosa. Simula osteomielite, sem formação de sequestro, podendo também simular granuloma eosinófilo ou tumor de Ewing. O abscesso no córtex simula osteoma osteoide. Na medula, o trajeto fistuloso é de processo infeccioso.

## HEMOFILIA

As manifestações no esqueleto são causadas por hemorragias intra-articulares, intraósseas e subperiosteais.



**FIGURA 6.62** Sífilis congênita. A. Radiografias dos joelhos em AP mostrando lesões destrutivas nas regiões metafisárias, espessamento periosteal e osteólise na superfície medial da metade proximal da tíbia – sinal de Winberger. Sífilis tardia. B. Radiografia do terço superior da perna mostrando espessamento cortical acentuado da face anterior da tíbia, com curvatura anteroposterior.

As regiões mais frequentemente envolvidas são os joelhos, cotovelos e tornozelos.

Repetidas hemorragias intra-articulares causam deformidades severas e irreversíveis.

Há aumento da densidade de partes moles, distensão da cápsula articular, redução do espaço articular, osteoporose, erosões marginais e cistos subcondrais (Figura 6.63).

Deslizamento epifisário e soldadura precoce de epífises geram deformidades como a inclinação da articulação tibiotarsal. O alargamento intercondilar do fêmur é característico da hemofilia, assim como o achatamento do ápice inferior da patela.

A hemorragia intraóssea causa lesão lítica ou cística, simulando necrose asséptica, e a hemorragia subperiosteal causa espessamento periosteal, impressão na cortical e formação do triângulo de Codman, simulando tumor ósseo. Podem ocorrer espículas ósseas e calcificação junto ao osso. Área de destruição óssea e massa de partes moles no íliaco constituem o chamado pseudotumor hemofílico.

## ANEMIA FALCIFORME

Causa alterações do esqueleto axial e apendicular, redução da densidade óssea e trabéculas grosseiras. Osteoesclerose também pode acontecer. Na coluna, as vértebras ficam bicôncavas (“vértebras em espinha de peixe”).





**FIGURA 6.63** Hemofilia. Radiografia do joelho em lateral. Aumento da densidade de partes moles, distensão da cápsula articular, redução do espaço articular, osteopenia e deslizamento epifisário (ponta de seta).

No crânio observam-se aspecto granulado, espaço diploico aumentado, afilamento da tábua óssea externa e espículas ósseas perpendiculares.

Nas mãos e pés há afilamento da cortical, expansão óssea, lesões ósseas destrutivas e dactilias. Os dedos podem ficar mais alongados ou, às vezes, encurtados (braquidactilia).

Nos ossos longos há alterações como infartos ósseos, osteomielite, elevação periosteal e destruição óssea, necrose asséptica da cabeça femoral, deformidade do joelho e tibiotársica por alterações no centro de ossificação e hemoartrose. Massa mediatínica, esplenomegalia, infecção pulmonar, colelitíase, necrose papilar e insuficiência cardíaca também podem acontecer.

### TALASSEMIA – ANEMIA DE COOLEY – ANEMIA DO MEDITERRÂNEO

Há alterações ósseas, como afilamento da cortical, trabéculas grosseiras e engrossamento da diáfise, tornando o osso retangular ou quadrado. Nos ossos longos, há o aspecto chamado de “frasco de Erlenmeyer”. No crânio, aumento do espaço diploico, afilamento da tábua óssea externa e espiculado ósseo fino, perpendicular, com aspecto de “escovinha”.

Há redução da pneumatização dos antros maxilares, hipertelorismo, costelas com trabéculas grosseiras, cortical fina, osteopenia e alargamento ósseo. Osteopenia, na coluna, sem vértebra bicôncava. Infartos ósseos são raros.<sup>41</sup>

### OUTRAS ANEMIAS

Outras anemias, como esferocitose e ferropriva, alteram os ossos menos frequentemente. No crânio, podem ocorrer aspecto espiculado e aumento do espaço diploico.

### DOENÇA DE GAUCHER

Osteopenia difusa, com expansão medular. Na extremidade do osso longo, a expansão da medula dá a chamada deformidade em “frasco de Erlenmeyer”. Há destruições ósseas localizadas, em favo de mel, lesões osteolíticas nas diáfises e áreas de osteoesclerose (Figura 6.64).

Infarto ósseo medular. Calcificação periosteal que dá a impressão de osso dentro do osso. Complicação importante é a necrose avascular da cabeça femoral ou umeral.

### TUMORES DAS ARTICULAÇÕES

- **Calcinose tumoral:** massa calcificada, biloculada, bem delimitada, circular ou ovoide, nas articulações, com densidade variável, amorfa ou parecendo osso. Mais frequentemente está fora da cápsula articular.
- **Sinoviomas:** massa de partes moles com tendência à calcificação. O osso regional é osteoporótico ou mesmo infiltrado.
- **Osteoma osteoide intra-articular:** ocorre particularmente na coxofemoral, com osteoporose e sinovite, tendo as características do osteoma osteoide não articular.

### SINOVITE VILONODULAR PIGMENTADA

Aparece com edema e massa nodular de partes moles. Pode se estender além da cápsula articular ou ser inteiramente extracapsular.

Geralmente é monoarticular e há defeitos cistiformes, com margem esclerótica nítida e destruições ósseas localizadas. Não há redução do espaço articular, osteoporose regional ou calcificação.



**FIGURA 6.64** Doença de Gaucher. Radiografia do joelho em AP. Osteopenia e expansão da medular no fêmur e na tíbia. Configuração de “frasco de Erlenmeyer” no fêmur (ponta de seta). Destruições ósseas localizadas em “favo de mel” no fêmur e na tíbia (setas).

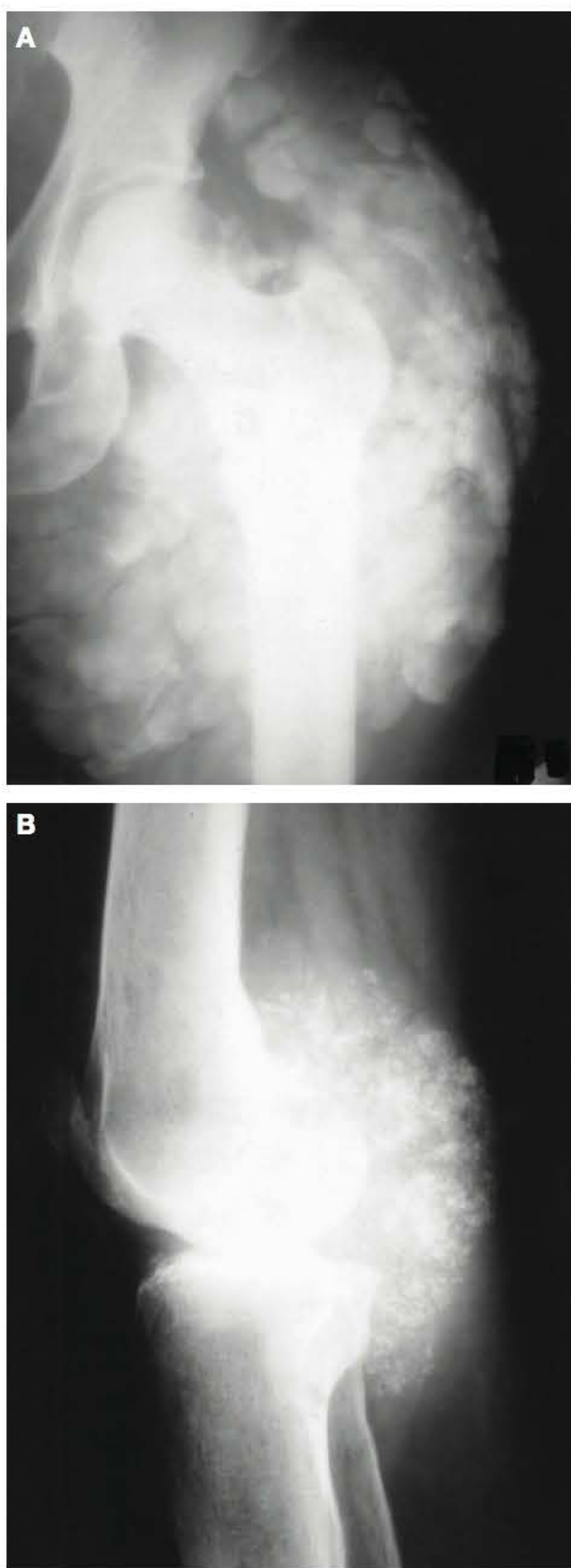


## OSTEOCONDROMATOSE SINOVIAL – CONDROMATOSE

Os joelhos, coxofemorais, cotovelos e ombros são as articulações mais afetadas. A osteocondromatose sinovial envolve as bolsas e tendões e podem ser encontradas múltiplas pequenas calcificações dentro da cápsula articular. Não há osteoporose ou redução do espaço articular, e os osteófitos são raros (Figura 6.65).

Calcificações intra-articulares variáveis e ossificações resultam mais de trauma, neuropatia, artropatia ou osteocondrite dissecante.

Condroma intracapsular, condrossarcoma sinovial e lipoma sinovial são raros.



**FIGURA 6.65** Condromatose sinovial. Radiografia da articulação coxofemoral em AP (**A**) e do joelho em lateral (**B**), mostrando múltiplas calcificações para-articulares sem alterações dos ossos ou superfícies articulares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narvaez JA, Narvaez J. MR Imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics*. 2010; 30:143-63.
2. Madsen KB, Egund N, Jurik AG. Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: Comparison between shot-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences. *J Rheumatol*. 2010; 37:393-400.
3. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1520-7.
4. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis: validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:777-83.
5. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:569-78.
6. Canella C, Schau B, Ribeiro E, Sbaifi B, Marchiori E. MRI in seronegative spondyloarthritis: Imaging features and differential diagnosis in the spine and sacroiliac joints. *AJR*. 2013; 200:149-57.
7. Bigot J, Loueuille D, Blum A. Determination of the best diagnostic criteria of sacroiliitis with MRI. *J Radiol*. 1999; 80:1649-57.
8. Hermann KG, Baraliakos X, Van der Heijde D, Jurik AG, Landewé R. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:1278-88.
9. Murphey MD, Wetzel LH, et al. Sacroiliitis-MR imaging findings. *Radiology*. 1991; 180:239-44.
10. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masarik TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: Assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988; 166:193-9.
11. Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1141-4.
12. Hermann KG, Landewé RB, Braun J et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary? *J Rheumatol*. 2005; 32:2056-60.
13. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM et al. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:1331-41.
14. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM et al. The fatty Romanus lesion: A non inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondylo arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:891-4.
15. Weber U, Hodler J, Kubik RA et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:900-8.
16. Tavares Junior WC, Rolim R, Kakehasi AM. Imagens de ressonância magnética na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(6):629-41.
17. Mc Queen FM, Stewart N, Crabble J, et al. MR Imaging of the wrist in early Rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptoms onset. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57(6):350-6.
18. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis image quantification for the assessment of disease activity,



- progression and response to therapy. *Rheumatology*. 2008; 47(1):13-21.
19. Cyteval C, Miquel A, Hoa D, Daures JP, Mariette X, Combe B. Rheumatoid arthritis of the hand: Monitoring with a simplified MR imaging scoring method – preliminary assessment. *Radiology*. 2010; 256(3):863-9.
  20. Rowbotham EL, Grainger AJ. Rheumatoid arthritis: Ultrasound versus MRI. *Am J Roentgenol*. 2011; 197(3):541-6.
  21. Ostegaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: An easily obtained MRI score reflects the synovial volume. *Br J Rheumatol*. 1996; 35(10):965-71.
  22. Ostegaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, Volck B, Jensen CH, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(10):1856-67.
  23. Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases. *The Advances Musculoskel Disease*. 2012; 4(5):341-55.
  24. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, DelleSedie A, Bombardieri S et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24:1-5.
  25. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound – A state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology*. 2004; 43:829-38.
  26. Kane D, Bruyn G, Arnold E, Grassi W. A rheumatologist's perspective on musculoskeletal ultrasound in rheumatology: Comment on the editorial by Roemer et al. *Arthritis Rheum*. 2006; 55:341-2.
  27. Bresnihan B, Kane D. Sonography and subclinical synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:333-4.
  28. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005; 32:2485-7.
  29. Klauser AS, Tagliafico A, Allen GM, Boutry N, Campbell R, Court-Payen M, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: A Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol*. 2012; 22:1140-8.
  30. Naredo E, Bonillag, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: A comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:375-81.
  31. Hu Y, Zhu J, Xue Q, Wang N, Hu B. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011; 38(8):1651-5.
  32. Filippucci E, Luz KR, Di Geso L, Salaffi F, Tardella M, Carotti M et al. Interobserver reliability of ultrasonography in the assessment of cartilage damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1845-8.
  33. Mendonça JA, Yazbek MA, Laurindo IM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44(1):11-5.
  34. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus T.M, Hartung W, et al. Evaluation of a Novel 7 Joint Ultrasound Score in Daily Rheumatologic Practice: A Pilot Project. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1194-201.
  35. Mendonça JA, Bertolo MB. Joint Ultrasound: An important assessment toll for the diagnosis of early rheumatoid arthritis [Thesis]. Campinas: UNICAMP – State University of Campinas. 2011; 17-83.
  36. Greenfield GB. Radiology of bone diseases. 5 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1990.
  37. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(5):407-12.
  38. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006; 24:438-947.
  39. Gutierrez M, Filippucci E et al. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: The five targets. *Clin Rheumatol*. 2009; 29(2):133-42.
  40. Dalbeth N, Mc Queen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:124-31.
  41. Caffey J. Pediatric X-ray diagnosis. 7 ed. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1978.
  42. Resnick D, Niwayama G. Diagnosis of bone and joint disorders. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995.
  43. Dihlmann W. Joint and vertebral connections. New York: Thieme Inc.; 1985.
  44. Dihlmann SW, Cruz Filho A, Mayer HM. Uma reação de estresse na coluna vertebral. *Rev Bras Reumatol*. 1994; 34:56-60.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Bequeker J. Atlas of radiology of rheumatic disorders. London: Wolfe Medical Publications; 1982.
- Chem RK, Cardinal E. Guidelines and gamuts in musculoskeletal ultrasound. New York: Wiley-Liss; 1999.
- Copeman WSC. Text book of the rheumatic diseases. Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1948.
- Ellabban AS, Kamel SR, Omar HA, El-Sherif AM, Abdel-Magied RA. Ultrasonographic diagnosis of articular chondrocalcinosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1):118-25.
- Firooznia H, Golimbu CN, Rafii M, Rauschning W, Weinreb JC. MRI and CT of the musculoskeletal system. St. Louis: Mosby Year Book Inc.; 1992.
- Greenspan A, Chapman MW, Jacobson HG. Orthopedic radiology – A practical approach. 2 ed. New York: Raven Press; 1992.
- Holsbeeck M, Iintrocaso JH. Musculoskeletal ultrasound. St. Louis: Mosby; 1991.
- Iagnocco AM, Filippucci E, Ossandon A, Ciapetti A, Salaffi F, Basili S et al. High resolution ultrasonography in detection of bone erosions in patients with hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(12):2381-3.
- Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of bones and joints. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
- Keats TE. Atlas of normal roentgen variants that may simulate disease. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1992.
- Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan PG. A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:611-9.
- Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnierse M, Huizinga TW, Kloppenburg M. In erosive hand osteoarthritis more inflammatory signs on ultrasound are found than in the rest of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 1-5.
- Latchaw RE. MR and CT imagem of the head, neck and spine. 2 ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1991.
- Lee JKT. Computed body tomography with MRI correlation. 2 ed. New York: Raven Press; 1989.
- McCarty DJ. Artritis y otras patologías relacionadas. 10. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987.
- Meschan I, Farrer-Meschan RMF. Roentgen signs in clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1987.



- Paul LW, Juhl JH. Interpretação radiológica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
- Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martinez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 27:592-95.
- Rosenberger ZS, Shankman S, Steiner GC, Kastenbaum S, Norman A, Lazansky MG. Rapid destructive osteoarthritis: clinical radiographic and pathologic features. *Radiology*. 1992; 182(1):213-6.
- Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Early diagnosis of Takayasu arteritis by colour Doppler ultrasonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:496-502.
- Schmidt WA, Wernicke D, Kiefer E, Gromnica-Ihle E. Colour duplex sonography of finger arteries in vasculitis and in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:265-7.
- Schmidt WA. Doppler sonography in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18:827-46.
- Sernik AR, Cerri GC. Ultra-sonografia do sistema musculoesquelético. São Paulo: Sarvier; 1999.
- Weinstein AS, Kattan KR. The radiologic clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1968.
- Weissman BN. Rheumatic disease clinics of North America. Imaging of rheumatic diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1981.







# Síndromes dolorosas regionais e sistêmicas

CAPÍTULO 7	Diagnóstico diferencial das artrites	117
CAPÍTULO 8	Doenças da coluna vertebral	121
CAPÍTULO 9	Ombro	128
CAPÍTULO 10	Cotovelo, punho e mão	145
CAPÍTULO 11	Quadril	162
CAPÍTULO 12	Joelho	186
CAPÍTULO 13	Tornozelo e pé	197
CAPÍTULO 14	Fibromialgia	210
CAPÍTULO 15	Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho	222
CAPÍTULO 16	Aspectos médico-legais das doenças relacionadas ao trabalho	231







# Diagnóstico diferencial das artrites

Manoel Barros Bertolo

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico diferencial das artrites depende de anamnese, exame físico, procedimentos laboratoriais e imagens auxiliares bem realizados.<sup>1</sup> O prognóstico e um tratamento racional são consequências do diagnóstico preciso, que, por sua vez, depende essencialmente de uma anamnese e um exame físico realizados de maneira hábil.

A anamnese e o exame físico são importantes componentes para o diagnóstico de manifestações caracterizadas por edema, dor e aumento da temperatura das articulações (artrite). O reconhecimento do quadro articular é importante. É necessário determinar se o paciente está, realmente, desenvolvendo um quadro de artrite ou apenas um quadro de dor articular<sup>2</sup> e, ainda, se a manifestação é articular ou periarticular.<sup>3</sup> Episódios anteriores de dor articular, e antecedentes familiares de artrite ou de dor lombar, são informações geralmente úteis, que devem ser obtidas durante a anamnese. O padrão de envolvimento articular também pode oferecer indicativos do diagnóstico: é importante definir se as articulações envolvidas são pequenas ou grandes, se é simétrico ou não, se é aditivo ou migratório, além de determinar o número de articulações envolvidas.

Com esses dados, tenta-se identificar se o paciente está apresentando artrite e se isto representa uma doença da articulação ou faz parte de uma manifestação de doença sistêmica de origem reumática ou não.

Alguns pacientes com doença articular apresentam, além das manifestações articulares, manifestações sistêmicas importantes, como febre, mialgia, pleurite, pericardite etc., devendo-se, portanto, fazer avaliação completa da história e exame físico adequado para se reconhecer os diferentes diagnósticos de artrite. Como exemplo, artrite e úlcera de mucosa oral podem ocorrer na doença de Behçet, na artrite reativa e no LES.

As artrites podem ter um início agudo com o pico da intensidade sendo atingido em algumas horas ou semanas. A artrite reumatoide (AR) pode se apresentar como uma poliartrite aguda embora, na maioria das vezes, o início seja insidioso (Tabela 7.1).

A artrite será considerada aguda quando durar de quatro a seis semanas. Acima desse período, define-se como artrite crônica.

A história clínica e o exame físico, auxiliados por algumas provas laboratoriais e exames radiológicos, constituem-se nos elementos essenciais para o diagnóstico. Por meio desses métodos, pode-se classificar a artrite em algumas categorias: artrite por distúrbios degenerativos, inflamatórios, funcionais, infecciosos e de origem desconhecida.

As possibilidades diagnósticas nos processos articulares inflamatórios variam de acordo com o padrão do envolvimento articular. A história e o exame físico devem levar em conta fatores importantes, como o número de articulações envolvidas para definir monoartrite ou poliartrite; se tem acometimento axial ou não, se agudo ou não e, ainda, se existe algum envolvimento sistêmico. Este, se houver, será de fundamental importância para o esclarecimento e diagnóstico da artrite. Quanto ao número de articulações envolvidas, podemos classificar a artrite como monoartrite (uma articulação), oligoartrite (duas a quatro articulações) e poliartrite (mais que quatro articulações).

Para facilitar a compreensão dos diversos tipos de artrite, classificaremos os diferentes diagnósticos em dois grupos: inflamatório

**TABELA 7.1** Características da artrite

<b>Modo de início</b>	Agudo Insidioso
<b>Duração dos sintomas</b>	Agudo Crônico
<b>Número de articulações</b>	Monoartrite Oligoartrite Poliartrite
<b>Distribuição</b>	Simétrica Assimétrica
<b>Localização</b>	Axial Periférica Ambas



e infeccioso. Lembrando que o processo infeccioso tem, também, inflamação. A osteoartrite é um processo degenerativo da cartilagem articular mas, por possuir um componente inflamatório, está incluída entre as doenças que cursam com artrite.

## MONOARTRITE

A artrite de uma única articulação deve ser avaliada imediatamente para verificar se existe uma necessidade urgente de tratamento. É importante determinar o curso e duração dos sintomas, embora os pacientes, frequentemente, tenham dificuldade em estabelecer o momento exato do início da artrite. Artrocentese (retirada de líquido sinovial após punção articular) deve ser realizada em quase todos os pacientes com monoartrite, e é obrigatória quando se suspeita de infecção.<sup>4</sup> Pela análise do líquido sinovial,<sup>5</sup> podemos obter importantes informações para esclarecimento diagnóstico (Tabela 7.2): contagem total de leucócitos e diferencial, contagem de hemácias, exame bacterioscópico e cultura, bioquímica e microscopia com luz polarizada para a pesquisa de cristais.

O processo inflamatório monoarticular agudo<sup>6-7</sup> deve, principalmente, ser investigado em relação ao processo articular infeccioso bacteriano, diagnóstico que, se adiado, pode levar a consequências danosas em poucas semanas, com disfunção e incapacidade funcional (Figura 7.1).

A história do paciente deve ser suficientemente adequada para descobrir fatos que levem ao diagnóstico. É fundamental identificar fatores que acompanham a artrite, como febre, lesões cutâneas, dor muscular, emagrecimento e outras alterações. Determinar o que precedeu o quadro, como trauma, promiscuidade sexual, doenças na família e hábitos de vida do paciente, é essencial para tentar esclarecer a doença.

Na artrite séptica, o líquido sinovial apresentará aspecto purulento, com predomínio de neutrófilos, e o agente etiológico vai ser definido através da cultura do líquido sinovial. Coloração especial e cultura para micobactéria e fungos devem ser realizadas. A presença de mais de 100 mil leucócitos/mm<sup>3</sup> é altamente sugestiva de infecção, até prova em contrário. A monoartrite infecciosa (tuberculose e blastomicose) apresenta um período mais longo de doença, e é definida como monoartrite crônica (Figura 7.2).<sup>8</sup> O diagnóstico geralmente é feito através da história do paciente (contatos contaminantes), exame físico (envolvimento de outros órgãos, como o pulmão) do exame do líquido sinovial (cultura) e biópsia sinovial (presença de granulomas específicos). Pacientes com monoartrite, que persistem sem diagnóstico após investigação clínico-laboratorial, devem ser submetidos à biópsia



**FIGURA 7.1** Monoartrite aguda de joelho direito.

da membrana sinovial, pois esta é a sede da maioria das doenças inflamatórias articulares e, conseqüentemente, um local para estudo histopatológico. A cultura do tecido sinovial pode ser mais informativa, em alguns casos, do que a cultura do líquido sinovial. A biópsia pode identificar doenças infiltrativas, como amiloidose, sarcoidose, sinovite pigmentada vilonodular ou tumor.<sup>9</sup>

Artrite viral antecedendo, ou concomitante à infecção viral sistêmica, pode ocorrer como monoartrite aguda que, geralmente, se resolve espontaneamente. O líquido sinovial pode apresentar ou não característica inflamatória, com predomínio de células mononucleares ou neutrófilos.

História com episódios prévios de artrite fornece apoio para doenças microcristalinas, como a gota. A gota é uma doença predominante nos homens, decorrente da hiperuricemia crônica, com depósito de urato de sódio nas articulações e outros tecidos (subcutâneo, rins etc.). O quadro clínico inicial se caracteriza por crise monoarticular aguda, geralmente em extremidades inferiores, com duração de 7 a 15 dias, desaparecendo completamente os sinais e sintomas, e ficando o paciente totalmente assintomático. A crise de monoartrite pode retornar após longo período assintomático. A primeira metatarsofalangiana é tipicamente acometida nas crises de gota (podagra), contudo, menos frequentemente, pseudogota, outras doenças microcristalinas, artrite psoriásica e uma grande variedade de condições podem apresentar quadro semelhante à podagra.<sup>10</sup>

Esse quadro vai se repetindo, e o período assintomático vai diminuindo gradativamente, até transformar-se em forma poliarticular crônica. O líquido sinovial apresenta características

**TABELA 7.2** Características do líquido sinovial

	Normal	Osteoartrite	Doenças inflamatórias	Artrite séptica	Hemorrágico
Clareza	Transparente	Transparente	Turvo	Opaco	Variável
Cor	Incolor	Amarelo	Amarelo	Amarelo a verde	Vermelho
Viscosidade	Alta	Alta	Baixa	Baixa	Alta
Leucócitos	< 200	200-10.000	5.000-75.000	> 50.000	Similar ao sangue
Neutrófilos (%)	< 25%	< 50%	> 50%	> 75%	Similar ao sangue





**FIGURA 7.2** Monoartrite crônica de cotovelo direito.

inflamatórias, com celularidade de 10 mil a 60 mil leucócitos/mm<sup>3</sup>, além da presença de cristais de urato de sódio, o que faz o diagnóstico diferencial com condrocalcinose ou pseudogota (cristais de pirofosfato de cálcio). Os cristais de urato de sódio apresentam-se na forma de agulha, enquanto os de pirofosfato de cálcio tem a forma romboide. Outra característica que a diferencia da gota é o exame radiológico, em que se observam calcificações da interlinha articular. A presença de cristais não exclui infecção, principalmente porque doença articular prévia, como a gota, pode coexistir ou predispor à artrite séptica.<sup>11</sup>

Outras doenças inflamatórias que podem cursar com monoartrite são a artrite reumatoide, a artrite psoriásica e a espondilite anquilosante. O quadro articular ocorre de maneira crônica, e o diagnóstico é firmado pela história clínica, exame físico e alterações laboratoriais, que demonstrarão particularidades para cada doença (Tabela 7.3).

*Rash* cutâneo, diarreia, uretrite ou uveíte podem sugerir artrite reacional. Perda de peso pode sugerir neoplasias ou outras doenças sistêmicas. A doença de Lyme pode apresentar sintomas articulares, como artralgia, oligoartrite e até monoartrite crônica, mais frequentemente acometendo os joelhos.<sup>12</sup>

## POLIARTRITE

O envolvimento de mais de quatro articulações é definido como poliartrite (Tabela 7.4). Uma grande variedade de doenças inflamatórias e não inflamatórias podem apresentar poliartrite.<sup>13</sup>

Dentre as doenças inflamatórias poliarticulares, a que mais chama a atenção é a artrite reumatoide,<sup>14</sup> que se caracteriza por poliartrite de pequenas articulações das mãos (interfalangianas proximais e metacarpofalangianas), punhos, pés (interfalangianas e metatarsofalangianas), tornozelos, joelhos e outras (Figura 7.3). O processo é, na maioria das vezes, crônico, bilateral, simétrico e fixo, evoluindo para deformidades articulares, como desvio ulnar, subluxação, dedo em pescoço de cisne e em botoeira.

**TABELA 7.3** Causas mais frequentes de monoartrite

MONOARTRITE AGUDA	MONOARTRITE CRÔNICA
<b>Artrite infecciosa</b>	<b>Artrite infecciosa</b>
Gonococos	Tuberculose
Estafilococos	Blastomicose
Estreptococos	Fungos
	Bacteriana não tratada
<b>Artrite inflamatória</b>	<b>Artrite inflamatória</b>
Gota	Artrite Reumatoide
Pseudogota	Artrite Psoriásica
Reacional	Espondiloartropatias
Síndrome de Reiter	Gota
Espondiloartropatias	Sarcoidose
Artrite Reumatoide	Osteoartrite
Artrite Psoriásica	
Trauma	

O diagnóstico é feito através de alguns critérios, sendo que rigidez matinal duradoura, artrite de três ou mais articulações, artrite fixa e artrite bilateral são os quatro dados clínicos mais importantes para definição da doença. A artrite deve ter duração de pelo menos seis semanas.

Os outros critérios são nódulo subcutâneo, que ocorre em aproximadamente 20% dos casos, geralmente associado ao fator reumatoide (FR), podendo indicar um pior prognóstico da doença; FR, que é o critério laboratorial mais específico e encontra-se positivo em cerca de 70% dos pacientes; alterações radiográficas, como aumento de partes moles, diminuição do espaço articular de maneira simétrica, erosões justarticulares, osteoporose subcondral e outras alterações que dependerão da agressividade da doença (subluxação, luxação, anquilose etc.).

Quatro desses critérios firmam o diagnóstico de AR, porém não se pode esquecer de alguns casos com envolvimento monoarticular

**TABELA 7.4** Causas mais frequentes de poliartrite

POLIARTRITE AGUDA	POLIARTRITE CRÔNICA
<b>Artrite infecciosa</b>	<b>Artrite inflamatória</b>
Imunossuprimidos	Artrite Reumatoide
	Artrite Psoriásica
<b>Artrite inflamatória</b>	Espondiloartropatias
Reativa	Gota
Febre Reumática	Pseudogota
Gota	Osteoartrite
Pseudogota	Lúpus Sistêmico
Artrite Reativa	Esclerose Sistêmica
Espondiloartrites	Polimiosite
Artrite Reumatoide	
Artrite Psoriásica	
Lúpus Sistêmico	
Sarcoidose	
Vasculites	





**FIGURA 7.3** Poliartrite crônica das mãos.

e oligoarticular, que podem não somar critérios suficientes para se estabelecer o diagnóstico. É importante saber que pacientes com diagnóstico estabelecido de AR, que desenvolvem um quadro de monoartrite intensa, desproporcional ao das outras articulações, devem, sempre, ser avaliados quanto à artrite infecciosa.

As doenças por depósito de cristais, como gota e pseudogota (condrocalcinose), também podem ter envolvimento poliarticular, como citado anteriormente. Deve-se lembrar que existe um padrão de crises agudas monoarticulares no início da doença, com períodos de acalmia completa, o que ajuda em muito na hipótese diagnóstica dessas duas entidades.

Em relação à poliartrite crônica gotosa, há a formação de tofos, que podem ser gigantes, além de envolvimento renal com litíase, na maioria das vezes.

Outras doenças difusas do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, dermatopolimiosite e doença mista do tecido conjuntivo, podem ter envolvimento poliarticular, e o diagnóstico é feito por outras características clínicas próprias a cada entidade. Contudo, deve-se ressaltar que o LES pode, em algumas ocasiões, ter um padrão de envolvimento articular semelhante ao da AR, porém sem erosões ósseas ao exame radiográfico.

A febre reumática é caracterizada por poliartrite migratória aguda, com antecedentes de infecção de orofaringe por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A acometendo o coração, principalmente em crianças.

Já a artrite reumatoide juvenil (ARJ) apresenta poliartrite crônica fixa, bilateral e simétrica, semelhante à do adulto, com ou sem FR positivo.

A artropatia da psoríase é dividida em cinco tipos:

- **Poliarticular:** semelhante à AR.
- **Oligoarticular.**
- **Clássica:** apresenta artrite das interfalangeanas proximais.
- **Mutilante:** as erosões são intensas, com graves deformidades.
- **Espondiloartropáticas:** existe envolvimento axial com sacroiliíte assimétrica, formação de sindesmófitos e HLA B27 geralmente presente.

A forma articular mais frequente da artrite psoriásica é a oligoarticular. As lesões cutâneas da psoríase podem ser acompanhadas de envolvimento articular, que se instala, geralmente,

após a lesão cutânea. Algumas vezes, a artropatia pode ocorrer antes da lesão cutânea, o que dificulta o diagnóstico.

Artrite, uretrite e conjuntivite caracterizam a síndrome de Reiter. Acomete predominantemente o sexo masculino, com uretrite inespecífica e artrite assimétrica de membros inferiores. Balanite circinada e ceratoderma blenorrágica podem estar presentes, facilitando o diagnóstico. A espondilite anquilosante envolve predominantemente os homens, acometendo a coluna vertebral com sindesmófitos e sacroiliíte simétricos, levando à diminuição da mobilidade da coluna. As grandes articulações podem estar afetadas, com artrite assimétrica, sacroiliíte e formação de sindesmófitos, também assimétricos na síndrome de Reiter. Na espondilite da psoríase a sacroiliíte também é assimétrica.

Deve-se lembrar que, entre os diagnósticos diferenciais, existem alguns tipos de envolvimento articular que promovem dor e aumento de volume, sem desenvolver um processo inflamatório articular. Podemos chamar esse grupo de não inflamatório. Artrite traumática, necrose asséptica, tumores, discrasias sanguíneas e anormalidades mecânicas são alguns exemplos que se podem citar.

Apesar de toda essa classificação, que facilita a determinação de diagnósticos mais prováveis, sabe-se que existem casos de artrite que persistem sem diagnóstico de certeza, mesmo após exaustiva investigação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCarty DJ. Differential diagnosis of arthritis: analysis of signs and symptoms. In: Koopman WJ (Ed.). *Arthritis and allied conditions*. 13<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 35-6.
2. Fries JF, Mitchell DM. Joint pain or arthritis. *JAMA*. 1976; 235:199-204.
3. Hübscher O. Pattern recognition in arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Wismán MH. (Eds.) *Rheumatology*. 4. ed. London: Mosby; 2007:213-8.
4. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. *N Engl J Med*. 1985; 312:764-71.
5. Shmerling RH. Synovial fluid analysis. A critical reappraisal. *Rheum Dis Clin North Amer* 1994; 20:503-12.
6. Baker DG, Schumacher HR. Acute monoarthritis. *N Engl J Med*. 1993; 329:1013-20.
7. Carias K, Panush R. Acute arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1994; 76A:269-73.
8. Fletcher M, Scott JT. Chronic monoarticular synovitis. *Ann Rheum Dis*. 1975; 34:171-6.
9. Schumacher HR, Kulka JP. Needle biopsy of the synovial membrane: experience with the Parker Pearson technic. *N Engl J Med*. 1972; 286:416-9.
10. Bomalaski JS, Schumacher HR. Podagra is more than gout. *Bull Rheum Dis*. 1984; 34:77-84.
11. Yu KH, Luo SF, Liou LB, et al. Concomitant septic and gouty arthritis: an analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:1062-6.
12. Deanehan JK, Kimia AA, Tanny SPT, Milewski MD, Talusan PG, Smith BG, Nigrovic LE. Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas. *Pediatrics*. 2013; 131(3):e695-e701.
13. Pinals RS. Polyarthritis and fever. *N Engl J Med* 1994; 330:769-74.
14. El-Gabalawy HS, Duray P, Goldbach-Mansky R. Evaluating patients with arthritis of recent onset: studies in pathogenesis and prognosis. *JAMA*. 2000; 284:2368-73.



# Doenças da coluna vertebral

Jamil Natour

Luiz Claudio Lacerda

Luiza Helena Ribeiro

## INTRODUÇÃO

No crescimento e desenvolvimento de uma criança, vemos espelhada a evolução filogenética do homem. Ao tornar-se bípede e adquirir a posição ereta, o homem passou por transformações musculoesqueléticas das quais a mais marcante é a transformação da cifose única da coluna vertebral (CV) em uma curva tipo “S” no plano sagital, presente no homem adulto. Se por um lado a postura ereta liberou as mãos para atividades de maior precisão, ela criou novas possibilidades de conflitos mecânicos, os quais em determinados indivíduos e em determinadas situações podem conduzir às doenças chamadas de origem mecânico-posturais.

A CV é composta de 7 vértebras cervicais, 12 torácicas e 5 lombares, além do sacro, que é formado por um bloco de 5 vértebras fundidas e pelo cóccix. As vértebras são formadas pelo corpo vertebral e pelo arco posterior, delimitando então o canal medular. Cada grupo de vértebras pode ser usualmente identificado por suas características especiais. As vértebras tornam-se progressivamente maiores até o sacro e então sucessivamente menores; o comprimento da CV atinge cerca de 40% da altura do indivíduo. As vértebras articulam-se entre si através dos discos intervertebrais e das articulações zigoapofisárias; as primeiras são articulações tipo fibrocartilagem e as segundas, tipo sinovial. No seguimento cervical encontram-se ainda as articulações uncovertebrais, a atlantoaxial e a occipitovertebral.<sup>1</sup>

A unidade funcional da CV é composta por 2 segmentos: o anterior, contendo 2 corpos vertebrais, separados por um disco; e o segmento posterior, funcionalmente composto por duas articulações zigoapofisárias ou interfacetárias. O segmento anterior é uma estrutura de sustentação, suporte de peso e amortecedora de choques, enquanto o segmento posterior normalmente não suporta peso e tem por função principal a de guia direcional dos movimentos.<sup>2</sup>

Inúmeras são as causas que podem promover alterações na CV. Assim, idealizamos didaticamente uma classificação etiopatogênica para esses distúrbios:

### A. Traumatismos:

1. Fraturas.
2. Hérnias discais.

### B. Malformações congênitas:

1. Hemivértebras.
2. Blocos.
3. Mieloceles.

### C. Escoliose idiopática:

### D. Mecânico-posturais:

1. Posturas viciosas.
2. Obesidade.
3. Gravidez.
4. Encurtamento de membros inferiores.
5. Sequelas de acometimento neurológico.

### E. Degenerativas:

1. Artrose: primária e secundária.
2. Ossificação ligamentar idiopática (doença de Forestier).

### F. Inflamatórias não infecciosas:

1. Artrite reumatoide.
2. Artrite crônica da infância.
3. Espondilite anquilosante.
4. Artrite psoriática.
5. Artrite reativa.
6. Artroenteropatias.

### G. Infecciosas:

1. Virais.
2. Bacterianas:
  - Estafilococo.
  - Tuberculose.
3. Micóticas.

### H. Metabólicas:

1. Osteomalacia.
2. Osteoporose.
3. Doenças microcristalinas.
4. Ocronose.
5. Doença de Paget.



**I. Neoplasias:**

1. Tumor intradural:
  - Intramedular;
  - Extradural;
2. Tumor extradural.

**J. Psicogênica.****L. Dor referida de origem extrarraquidiana:**

1. Doenças ginecológicas, renais, intestinais, vasculares etc.

**M. Síndromes de amplificação dolorosa:**

1. Fibromialgia;
2. Síndrome miofascial.

Abordam-se a seguir algumas das principais doenças que acometem a CV. Outras, não menos importantes, podem ser encontradas em outros capítulos deste livro.

## HÉRNIA DISCAL

O disco intervertebral é composto pelo anel fibroso e pelo núcleo pulposo, e a saída do núcleo pulposo para fora dos limites do disco caracteriza a hérnia discal. Quando existe fissuração do anel, com penetração do núcleo, mas sem ultrapassar seus limites, têm-se as protrusões discais; progressivamente, têm-se as hérnias subligamentares, que ultrapassam o anel fibroso, sem, entretanto, romperem o ligamento longitudinal posterior; rompido esse ligamento, as hérnias são extrusas; perdida a continuidade com o núcleo pulposo que deu origem a ela, são exclusas ou sequestradas. As hérnias podem ser de localização anterior, posterior, lateral ou intraesponjosa (de Schmorl). As paramedianas posteriores frequentemente ocupam o recesso lateral e as posterolaterais, o forame de conjugação.

## QUADRO CLÍNICO

A hérnia discal pode ser assintomática, o que comumente ocorre naquelas de localização anterior ou intraesponjosas, ou levar a fenômenos álgicos com sintomas e sinais característicos.

Assim, tem-se o lumbago, que se caracteriza por uma dor lombar aguda, de forte intensidade, impedindo a movimentação do segmento afetado, levando o indivíduo ao leito, sem ciática, a qual seria causada por fissuração e protrusão discal, sem uma verdadeira hérnia, normalmente regredindo em alguns dias de repouso e uso de anti-inflamatórios. É geralmente repetitivo, com frequência variável durante a vida e termina por evoluir para hérnia discal.

A manifestação clássica da hérnia discal é dor no segmento afetado (cervicalgia ou lombalgia) aguda, geralmente de forte intensidade, com trajeto de irradiação de acordo com a raiz afetada, caracterizando então as cervicobraquialgias e as lombociatalgias. Na região cervical, as localizações mais frequentes são C5, C6 e C7; na lombar, são S1, L5 e L4. Certas manobras, como Lasègue, aumento da prensa abdominal, ou mesmo movimentos de extensão, flexão, rotação ou lateralização, podem acentuar ou desencadear a radiculalgia. Pode-se ainda, de acordo com a intensidade do acometimento, observar alterações de reflexo, de sensibilidade ou de trofismo muscular e posições antálgicas, como a posição em baioneta encontrada em hérnias lombares.<sup>3</sup> Outro quadro de grande importância, causado por hérnia mediana volumosa, é a síndrome da cauda equina,

caracterizada por distúrbios esfincterianos, genitais e hipoestesia em sela, exigindo diagnóstico e intervenção precoces.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é feito pelas características da dor e sua irradiação, bem como pelos achados do exame físico, e pode ser topográfico, fazendo supor o nível da lesão. Nos casos de boa evolução, sem complicações neurológicas, o diagnóstico clínico basta. A radiologia simples, salvo nas raras ocasiões em que ocorre abertura do espaço discal do lado afetado, não favorece o diagnóstico de hérnia discal, mostrando apenas outras alterações de que o indivíduo é portador e servindo, sobretudo, para descartar outras possibilidades e conhecer melhor a coluna do paciente.<sup>4</sup>

A tomografia computadorizada (TC) pode confirmar o diagnóstico de hérnia discal, sofrendo as limitações de ser feita com o paciente deitado e de os cortes serem apenas transversais.

A imagem por ressonância magnética (RM) permite melhor visualização do conjunto, das partes moles e das estruturas vizinhas, além de oferecer cortes sagitais; por outro lado, é um exame caro, também realizado com o paciente deitado e não oferece grandes vantagens em relação aos cortes transversais, devendo ser reservado para os casos em que houver fortes dúvidas diagnósticas antes ou após a TC. Quando se trata da coluna cervical, suas vantagens são mais evidentes, justificando um maior número de solicitações substituindo a TC.<sup>5</sup>

A mielografia não foi, como se pensava, abandonada com o surgimento da TC e da RM. Se por um lado ela é invasiva e pobre em informações anatômicas, demonstra diretamente o conflito, deixando passar despercebidas situações anatômicas visualizadas na TC e na RM que não geram conflitos e, portanto, não teriam importância. Outras vantagens são a visão de conjunto, a possibilidade de colocar o doente em posição ortostática, em flexão e extensão da CV, acentuando ou fazendo surgir alterações não existentes com o indivíduo deitado. Por ser um exame mais invasivo, está indicada apenas em casos mais específicos, em que os exames dinâmico e ortostático seriam importantes.

Em alguns serviços se faz rotineiramente a mielografia, que, apesar dos custos mais elevados, associa as vantagens da mielografia e da TC.

A eletromiografia não auxilia o diagnóstico de hérnia discal, mas pode ser útil na localização topográfica e no diagnóstico diferencial com doenças neurológicas. Prática clínica deve ser pouco solicitada.

O exame do líquido não é habitualmente necessário, podendo apresentar hiperproteinorraquia na fase aguda.

## TRATAMENTO

Sabe-se que a história natural das hérnias discais é de regressão e desaparecimento da sintomatologia num período geralmente compreendido entre três meses e um ano, independentemente do tratamento realizado. Nesse sentido, o tratamento clínico resolve a maioria dos casos nos primeiros meses, e, salvo em situações bem definidas de complicações neurológicas mais graves, nenhuma intervenção deve ser indicada antes de um período de 2 a 3 meses. A base desse tratamento é o repouso de curto prazo e a utilização de anti-inflamatórios em dose plena, habitualmente



não hormonais e eventualmente corticoterapia em dose baixa, inferior a 1 mg/kg. Alguns serviços adotam as infiltrações peridurais com corticosteroide nos casos refratários ao tratamento mais conservador. Revisões sistemáticas demonstram evidências quanto à efetividade de tal procedimento. O uso de colares, coletes e cinturas de contenção abdominal pode ser benéfico no sentido analgésico. Por uma a duas semanas, é bastante interessante nos casos de hérnia cervical.<sup>6,7</sup> A qualquer momento, diante de uma complicação neurológica grave, ou após o período de 2 meses sem aparecimento de complicações graves, mas havendo persistência de sintomas dolorosos insuportáveis para o doente, estariam indicados procedimentos invasivos. Nessas condições, devem-se levar em conta a grandeza dos fenômenos álgicos, a progressão ou não dos mesmos, a idade do doente e o seu tipo de trabalho. Na ausência de complicações, cabe na verdade ao doente decidir se a situação é suportável, aguardando uma resolução que ainda pode durar meses, ou se o tratamento clínico é insuficiente e então estaria disposto a uma intervenção.

Quando temos a comprovação da alteração neurológica progressiva ou grave, como a síndrome da cauda equina, a abordagem cirúrgica está indicada. Esta constitui na retirada do material herniado, por via posterior, com abertura do espaço interlaminar. A utilização de instrumentos de magnificação pode ou não ser necessária como auxiliar na intervenção cirúrgica.<sup>8</sup>

Com o avanço das modalidades cirúrgicas menos agressivas ou minimamente invasivas, a utilização de novos aparelhos ou o auxílio de endoscopia, o tempo de internação e o tempo cirúrgico tem diminuído, além de haver uma abordagem mais lateral, diminuindo a necessidade de uma laminectomia. O verdadeiro papel das intervenções ainda não está totalmente definido. Em casos específicos associados a outras alterações podem ser indicadas artrodeses.<sup>9</sup>

Apesar de a microcirurgia estar cada vez mais frequente na nossa rotina, os resultados esperados continuam os mesmos. As complicações mais temidas são a recidiva da hérnia, a fibrose sintomática, infecção, erro do nível abordado, descompressão ineficaz e lombalgia residual por instabilidade da coluna.

## OSTEOARTROSE

A osteoartrose acomete a coluna em suas diferentes articulações; assim, temos a discartrose, a artrose interfacetária e a uncartrose.

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é variável, na dependência da localização e do grau das alterações. Assim, há pacientes com processos artrósicos comprovados, radiologicamente completamente assintomáticos. Outros apresentam dor regional mecânica por irritação das terminações nervosas das cápsulas articulares das interfacetárias, com ou sem irradiação à distância, de forma atípica, até verdadeiras radiculalgias por compressão da raiz, por osteófitos de origem discal ou articular posterior, o que pode ser facilitado por um pinçamento discal e diminuição da altura do forame de conjugação. Essas radiculalgias podem em nada diferir das resultantes de hérnia discal, mas geralmente são mais insidiosas, repetitivas, menos dolorosas e mais duradouras e relacionadas a esforços mínimos ou posturas assumidas.

Ainda, na presença de artrose, pode-se ter a síndrome do canal estreito, que, quando congênita, é geralmente assintomática, mas que nos processos degenerativos, sobretudo por artrose das interfacetárias, pode apresentar-se com claudicação intermitente dos membros inferiores.

Na coluna lombar, têm-se ainda as artroses das neoarticulações transversoilíacas ou transversossacrais em alguns indivíduos e as falsas artroses das espinhas vertebrais. Estas últimas se tocam quando volumosas e na presença de hiperlordose (Baastrup), que podem ser causas de lombalgia.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é feito pela característica mecânica da dor, sua localização, idade, postura e tipo de trabalho do paciente, e o conhecimento de processos patológicos anteriores. Assim, a artrose é a causa mais comum das chamadas síndromes facetárias, que se apresentam como lombalgia com irradiação atípica, habitualmente para a crista ilíaca, trocânter maior, raiz das coxas e região inguinal, tipo mecânica, acentuando-se aos movimentos, sobretudo a rotação e extensão.<sup>10</sup>

A discartrose também pode ser dolorosa, sendo uma dor tipo mecânica, que se acentua com a flexão da coluna.

A claudicação intermitente pode sugerir uma estenose de canal medular, sendo geralmente de instalação insidiosa ou eventualmente abrupta, quando descompensada por uma hérnia discal, num canal já previamente estreitado pela artrose.

A confirmação diagnóstica de artrose da CV é feita pela radiologia simples. Habitualmente, as incidências de face, perfil e oblíquas permitem uma adequada avaliação das articulações, denunciando a presença de pinçamentos articulares, escleroses subcondrais e osteofitoses, além de desvios e situações de instabilidade no RX dinâmico.

A TC permite avaliar a situação discal e das raízes, fornece uma excelente visualização das interfacetárias e proporciona a medida do diâmetro do canal medular, que deve ter no mínimo 13 milímetros.

A RM, além das vantagens da TC, apesar de menos adequada para partes ósseas, permite uma detecção precoce da degeneração discal e uma visão de conjunto, inclusive dos ligamentos amarelos, que podem em muito colaborar com o estreitamento do canal medular. A RM com carga tem sido utilizada em algumas situações específicas para melhor avaliação do diâmetro do canal medular ou melhor visualização do conflito radicular ao gerar uma sobrecarga na coluna vertebral.

A mielografia pode ser útil na individualização dos conflitos realmente existentes na coluna, e cujos exames anteriores podem mostrar acometimentos anatômicos em vários níveis, sem diferenciar quais estão envolvidos no conflito. Esses 3 últimos exames não devem ser solicitados rotineiramente, sendo reservados aos casos de dúvida diagnóstica, má resposta ao tratamento ou quando se preconiza uma intervenção cirúrgica.

## TRATAMENTO

O tratamento é geralmente conservador. Na fase aguda, repouso de curto prazo e anti-inflamatórios; posteriormente, orientação postural e das atividades diárias. O exercício dirigido ao



reforço de certos grupos musculares é importante nos casos crônicos, e a utilização de colares, coletes e cinturas na fase aguda, e posteriormente para as atividades de maior risco, pode ser de grande utilidade. As infiltrações peridurais, intratecais e das interfacetárias são utilizadas na fase aguda em alguns centros. A ablação da inervação das articulações interapofisárias, através da radiofrequência, também vem sendo utilizada.<sup>11</sup>

Nos casos resistentes ao tratamento clínico ou às intervenções minimamente invasivas, estão indicadas as cirurgias, que compreendem as laminectomias, artrectomias e artrodeses. As intervenções cirúrgicas na coluna vertebral degenerativa não têm seu papel ainda bem definido por estudos com qualidade metodológica.

Atualmente, nos EUA, a principal causa de cirurgia na coluna em adultos com mais de 65 anos é a doença degenerativa da coluna vertebral, principalmente em pacientes com quadro de claudicação neurogênica associado à diminuição do diâmetro do canal vertebral. Em pacientes sintomáticos a descompressão do local acometido é a principal abordagem cirúrgica; o local de escolha deve ser cuidadosamente avaliado com exames de imagem e um rigoroso exame clínico, pois as estruturas neurais podem ser comprimidas no canal vertebral central, como nos forames neurais. Nestes, a compressão pode mimetizar uma compressão por hérnia de disco.<sup>12</sup>

A descompressão é feita por uma via posterior, uma vez que a causa mais frequente dos sintomas é a degeneração dos elementos posteriores: o ligamento amarelo, por hipertrofia ou por aproximação dos seus bordos devido a uma perda da altura do disco; as articulações interapofisárias por facetas hipertrofiadas; o disco intervertebral, pelo seu abaulamento difuso.

Nos casos de estenose difusa, com acometimento de múltiplos níveis, ou associada à instabilidade, como na espondilolistese degenerativa, comumente vista no nível L4-L5, a utilização da artrodesse posterolateral com auxílio dos implantes metálicos pode ser necessária, pois descompressões amplas sem artrodesse podem causar uma instabilidade iatrogênica.

Atualmente, abordagens minimamente invasivas estão sendo pesquisadas, porém ainda sem comprovação científica. Outro método recentemente agregado é o dispositivo interespinhoso que tem como objetivo tensionar o ligamento amarelo, aumentando o diâmetro do canal vertebral. Ainda sem comprovação quanto à sua eficácia com trabalhos que apresentem tempo de seguimento adequado.

Ainda não está bem definido o papel das cirurgias, pois a literatura é falha em estudos que apresentem comparação de pacientes operados e não operados com seguimento de longo prazo.

### DOENÇAS INFLAMATÓRIAS NÃO INFECCIOSAS

A CV é frequentemente acometida pelas doenças articulares inflamatórias. As articulações interfacetárias, como toda articulação sinovial, podem sofrer as mesmas alterações que as de situação periférica, com formação de *pannus*, lesão da cartilagem, presença de cistos, destruição articular e, por vezes, anquilose. Os discos intervertebrais também podem ser sede de processo inflamatório e degeneração precoce, mas são frequentemente preservados. Por vezes são acometidos mais externamente,

com pequena erosão das bordas das vértebras, resultando em quadratura vertebral na espondilite anquilosante. No entanto, o acometimento mais característico da CV é encontrado nas espondiloartrites, particularmente na espondilite anquilosante, em que pode surgir uma ossificação subligamentar, sobretudo na transição toracolombar, sublinhando o contorno discal, formando os sindesmófitos. Os ligamentos interespinhosos e amarelos podem também estar calcificados. As imagens radiológicas finais são de “coluna em bambu” e de “trilho de trem”. Uma frequente causa de lombalgia baixa é a sacroiliíte, que se inicia na porção inferior da articulação, e pode evoluir com esclerose, cistos, erosões, e fusão articular.<sup>13</sup>

A artrite reumatoide representa a causa não traumática mais frequente de instabilidade atlantoaxial. O acometimento cervical pode ser extenso, porém as lesões mais sintomáticas que expõem a complicações neurológicas são a subluxação C1C2, com presença de *pannus* e destruição do odontóide, além da subluxação occipitoatlantoidiana e a impressão basilar.

### DIAGNÓSTICO

O RX simples geralmente basta para a avaliação da CV nessas situações. Por vezes, na busca de alterações precoces, são utilizadas a TC, a RM e a cintilografia óssea.

### TRATAMENTO

O prognóstico é bom se as alterações forem reconhecidas e tratadas precocemente. Na maioria dos casos, o indivíduo apresenta apenas cervicalgia ou lombalgia leves, respondendo bem ao tratamento clínico, com controle da doença. A reabilitação é de grande utilidade, com exercícios para reforço da musculatura cervical, exercícios de relaxamento e melhora do controle proprioceptivo, orientação para proteção da CV e orientação postural. Eventualmente, nos casos mais graves de acometimento cervical, são indicadas liberação neurológica e artrodesse. As deformidades rígidas são outra preocupação para este paciente já com importante limitação clínica.

### DOENÇAS INFECCIOSAS

O acometimento infeccioso da CV se dá geralmente por via hematogênica, podendo eventualmente ser por inoculação externa, sobretudo durante intervenções locais. O processo infeccioso inicia-se habitualmente no platô, próximo ao disco intervertebral (espondilodiscite), e progride para o disco, platôs e corpos das vértebras adjacentes, com formação de abscessos paravertebrais, originando, com o diagnóstico tardio, a osteomielite. Os germes que mais frequentemente causam esse tipo de infecção são o estafilococo e o *Mycobacterium tuberculosis*. Habitualmente encontra-se um foco primário da infecção, por vezes uma septicemia no caso do estafilococo ou tuberculose pulmonar ou renal no caso da micobactéria. A infecção inicia-se pelos discos apenas em crianças, quando são ainda vascularizados.

### QUADRO CLÍNICO

A espondilodiscite infecciosa manifesta-se com sintomas e sinais gerais de um quadro infeccioso, com febre, mal-estar, adinamia



e dor localizada na região acometida, com posição antálgica, geralmente retificação da curva normal da região e surgimento de posição escoliótica, sendo frequente a posição em baioneta. Outras características importantes são a diminuição da mobilidade locorregional, por vezes com movimento em bloco, e a radiculalgia, sobretudo quando presente o abscesso paravertebral. Esse quadro pode estar associado a infecção em outros locais ou generalizada.

A tuberculose da coluna vertebral, também chamada de mal de Pott, apresenta-se de forma mais insidiosa, podendo associar-se a outro foco infeccioso ou a dados epidemiológicos positivos. O fenômeno doloroso é habitualmente menos intenso, mas a posição antálgica e a diminuição da mobilidade são igualmente importantes.

Caso haja progressão do processo, com acometimento ósseo, podem surgir as deformidades, sendo mais frequente uma cifose localizada, podendo então aparecer complicações neurológicas graves, com paresias e plegias de prognóstico reservado.<sup>14</sup>

## EXAMES SUBSIDIÁRIOS

As provas inflamatórias inespecíficas encontram-se alteradas, com leucocitose ao hemograma, anemia e linfocitose, nos casos de tuberculose, e velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada. O PPD pode ser útil na tuberculose, e o mais importante seria o exame bacteriológico, com bacterioscopia e cultura com antibiograma para o diagnóstico etiológico e a orientação terapêutica. A biópsia pode também fornecer o diagnóstico etiológico, com alguma limitação, principalmente na possibilidade de tuberculose.

A radiologia simples é imprescindível, mas pode encontrar-se normal no início do processo. As alterações mais observadas são: pinçamento discal, cistos subcondrais e lesões líticas ósseas acometendo as regiões vizinhas ao disco nas duas vértebras adjacentes. As deformidades eventualmente presentes podem também ser apreciadas pela radiologia convencional.

A cintigrafia óssea é de grande valia pelas alterações precoces encontradas e, sobretudo, nos casos mal definidos, ou com radiologia simples ainda normal, podendo localizar o nível do acometimento e direcionar a investigação diagnóstica.

Nos quadros infecciosos da CV, a RM surge como o exame de eleição, auxilia no diagnóstico e permite uma adequada avaliação da extensão do processo, sobretudo das partes moles envolvidas. As alterações de sinal nos discos intervertebrais são precoces, e os abscessos paravertebrais são bem delineados. O uso de gadolínio é útil nesses casos.

Depois do surgimento da RM, a TC e a mielografia foram relegadas a segundo plano nesses casos; no entanto, as imagens à TC podem ser igualmente úteis e esclarecedoras, podendo ser solicitadas, tendo em vista as dificuldades em se obter uma RM.

## TRATAMENTO

O tratamento é feito com antibióticos específicos, caso se tenham isolado os germes, ou escolhido de acordo com a hipótese mais provável. Deve ser prolongado, e em casos de osteomielite ou tuberculose deve estender-se por no mínimo 6 meses. O

paciente deve ficar hospitalizado por um período variável, de acordo com a evolução, mas habitualmente por um mês.

O repouso no leito é essencial nas primeiras semanas, quando se inicia a fase reparadora, sobretudo se existem deformidades ou o risco de surgirem ou aumentarem. As órteses podem ser usadas, sobretudo com a intenção analgésica, mas devem ser abandonadas caso o paciente não sinta alívio com seu uso. Anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos são complementos úteis ao tratamento. O uso de corticosteroides, 0,5 mg/kg/dia de prednisona, pode ser interessante nas primeiras semanas de tratamento da tuberculose raquidiana com quadro neurológico grave. Assim os sintomas diminuem, enquanto os antibióticos iniciam o controle da doença.

Caso haja complicação neurológica grave, como paresias ou plegias, está indicada a cirurgia para descompressão nervosa e para evitar a instalação de uma seqüela mais grave. Na ausência dessas complicações, deve-se esperar que o processo infeccioso seja debelado antes de uma intervenção, que eventualmente pode ser necessária devido a uma deformidade ou instabilidade presentes.<sup>15</sup>

## TUMORES

Os tumores devem sempre ser lembrados como causa de dores na CV. A idade do doente, seus antecedentes, as características da dor, sua resposta ao tratamento e as alterações cintilográficas e radiológicas podem possibilitar uma intervenção que evite maiores seqüelas neurológicas.<sup>16</sup>

## CLASSIFICAÇÃO

- Segundo a localização anatômica:
  - Tumor intradural:
    - Intramedular.
    - Extradural.
  - Tumor extradural (Tabela 8.1).
- Segundo a forma de ocorrência:
  - Primários.
  - Secundários.

**TABELA 8.1** Principais localizações dos tumores que acometem a coluna vertebral

Elementos anteriores	Elementos posteriores
Cisto ósseo aneurismático	Cisto ósseo aneurismático
Tumor de células gigantes	Tumor de células gigantes
Hemangioma	Osteoma osteoide
Granuloma eosinofílico	Osteoblastoma
Tumor de Ewing	Osteossarcoma
Linfoma	
Condrossarcoma	
Osteossarcoma	
Metástase de carcinoma	



• **Segundo o tecido de origem:**

- **Congênitos:** epidermoide, lipoma.
- **Neural:** astrocitoma, ependimoma, neurinoma, meningioma.
- **Ósseo:** osteoma osteoide, osteoblastoma, osteossarcoma, sarcoma de Ewing.
- **Cartilaginoso:** condroblastoma, osteocondroma, condroma, condrossarcoma.
- **Vascular:** hemangioma, hemangioendotelioma.
- **Hematopoético:** granuloma eosinofílico, mieloma, linfoma.

## QUADRO CLÍNICO

O sintoma mais comum é a dor, que pode surgir devido a um colapso da estrutura óssea, ao comprometimento neurológico ou ainda pelo efeito de massa do tumor. A dor pode ser localizada ou ter manifestação radicular. As deformidades em escoliose ou cifose dolorosas, a presença de massas ósseas e a diminuição da mobilidade podem também ser manifestações decorrentes da presença de um tumor na CV. Sinais de acometimento medular ou radicular surgem por vezes, comprometendo o prognóstico do doente.

Por serem as metástases as neoplasias mais frequentes na CV, sinais e sintomas decorrentes do tumor primário podem estar presentes e devem ser pesquisados.

## EXAMES SUBSIDIÁRIOS

As provas inflamatórias inespecíficas, a dosagem da fosfatase alcalina e os marcadores tumorais podem ser úteis no diagnóstico e no seguimento dos tumores raquidianos.

O diagnóstico anatomopatológico é fundamental na definição diagnóstica, podendo a biópsia ser realizada por punção percutânea com agulha (torácica baixa, lombar e sacro) ou a céu aberto (cervical e torácica).

Na avaliação radiológica pode-se localizar a lesão, verificar a presença de escoliose, colapso vertebral, fratura, massa nos tecidos moles ou ainda se as lesões são líticas, blásticas ou mistas.

A radiologia simples em várias posições é fundamental no diagnóstico de neoplasias da CV; no entanto, suas alterações são detectáveis após 30% de destruição do osso, tornando fundamental o mapeamento com Tecnécio para o diagnóstico precoce. A cintilografia é importante também para a localização anatômica de possíveis alterações, direcionando assim a investigação radiológica. O mapeamento ósseo, no entanto, pode ser negativo em casos de mieloma múltiplo ou de lesões menores que 3 mm. A TC com contraste demonstra a extensão do envolvimento ósseo e dos tecidos moles ao redor do canal medular. A mielotomografia pode ser útil na localização de um bloqueio e na avaliação de sua extensão. A RM oferece vantagens em relação à TC na avaliação do comprometimento paravertebral e medular. Nos tumores vasculares, a arteriografia e a embolização pré-operatórias podem ser de grande utilidade.

## TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são o alívio da dor e a preservação e o restabelecimento da função neurológica. Nos casos de

tumores benignos em crescimento e causando dor ou alteração neurológica está indicada sua ressecção. Os tumores malignos, dependendo de sua origem histológica, podem ser tratados com radioterapia, quimioterapia e cirurgia. Nos pacientes com metástases na coluna, os tratamentos de eleição seriam a radioterapia e a quimioterapia, e a cirurgia é reservada para os casos de instabilidade com risco de lesão neurológica ou desabamento com quadro neurológico grave associado. É bastante útil o uso de bisfosfonatos para proporcionar efeito analgésico e, muitas vezes, retardando a progressão das metástases.

Observamos um grande progresso na abordagem cirúrgica. Os critérios de indicação cirúrgica hoje podem ser quantificados por escores, como os critérios de Tokuhashi, baseados nas condições clínicas do paciente, seu comprometimento neurológico, quanto ao grau de agressividade do tumor e número de metástases. Outro ponto importante a ser avaliado é a fratura patológica que pode exigir uma cirurgia estabilizadora para evitar danos neurológicos graves.<sup>17</sup>

## AS DORES INESPECÍFICAS NA COLUNA VERTEBRAL

A maior parte das vezes não se consegue definir um local específico gerador de dor na coluna e não é possível definir uma causa única dos sintomas dolorosos. Assim, fala-se em cervicalgia ou lombalgia inespecífica, mecânica degenerativa, idiopática ou comum.<sup>18</sup>

A associação de fatores anatômicos (discopatias, artrose interapofisária, enfraquecimento muscular) a fatores posturais e comportamentais (sedentarismo, tabagismo, sobrecarga nas atividades diárias) seriam responsáveis pela origem da dor na CV. A ausência de um sítio de origem ou causa específica da dor torna o tratamento mais difícil nos casos crônicos, sendo necessária uma abordagem terapêutica ainda mais abrangente. O tratamento deve ser multidisciplinar, no qual a base é a reabilitação, através dos exercícios fisioterápicos, orientações posturais, terapia comportamental e atividade física.<sup>19,20</sup>

## ABORDAGEM PRÁTICA DAS DORES NA COLUNA VERTEBRAL

Diante de um paciente com dor referida na coluna vertebral, deve-se classificar o quadro quanto a seu tempo de evolução. Apesar de diferentes classificações encontradas na literatura, pode-se considerá-lo agudo se durar menos de 4 semanas, subagudo, entre 4 e 12 semanas, crônico com mais de 12 semanas.

Essa classificação simples facilita muito a condução desses casos. Em um quadro agudo, devem-se pesquisar os sinais de alerta (*red flags*). Estes acusariam uma doença grave, tais como tumor, infecção e fratura, como causa da dor. Na ausência desses sinais, o prognóstico é bom e a história natural muito favorável, justificando-se apenas o tratamento sintomático da dor com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais ou miorrelaxantes. Na presença de algum sinal de alerta, a investigação diagnóstica e o tratamento serão de acordo com os achados. Nenhum exame deve ser solicitado nessa fase sem a presença de um sinal de alerta que justifique sua realização.<sup>4-21</sup>



Nos casos subagudos, o prognóstico ainda é bom, mas o médico deve ficar mais alerta e considerar os chamados sinais amarelos (*yellow flags*), que alertariam para a maior chance de evolução para um quadro crônico, merecendo então o paciente uma atenção e cuidados mais intensivos.<sup>22</sup>

Nos casos crônicos, com mais de 3 meses, o prognóstico é reservado. Geralmente são casos de difícil solução, com melhoras pequenas em cada intervenção. Além do diagnóstico e controle de comorbidades, necessitam de múltiplas intervenções coordenadas – controle da dor de origem central, correção postural, fisioterapia com exercícios e atividade física regular. Nas fases de maior incômodo exigem tratamento medicamentoso, com anti-inflamatórios e analgésicos.<sup>23-25</sup>

É fundamental lembrar que, quanto maior o repouso, pior o prognóstico. O repouso deve ser prescrito na medida da necessidade. Também é importante saber que a fisioterapia está indicada apenas nos casos crônicos ou no pós-operatório de cirurgias da coluna, constando estritamente de exercícios terapêuticos.<sup>26,27</sup> Sempre se deve ter o diagnóstico mais preciso possível e tratar a causa específica, quando identificada.

O tratamento cirúrgico deve ser reservado para poucos pacientes com urgência neurológica motora, grande risco de lesão nervosa imediata ou quando houver insuficiência do tratamento clínico bem conduzido. Seus resultados são incertos devido à existência de poucos estudos metodologicamente bem-feitos que comparem tratamento cirúrgico e clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bogduk N. Anatomy and biomechanics of the spine. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblact ME, Weisman MH. Rheumatology. 3. ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.545-66.
2. Kapandji AI. Fisiologia Articular. Trad. de Editorial Médica Panamericana S.A. 5. ed. vol 3. São Paulo: Panamericana; 2000.
3. Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disc herniation: a systematic review. J Neurol. 1999; 246:899-906.
4. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2006; 15:S169-91.
5. Del Grande F, Maus TP, Carrino JA. Imaging the intervertebral disk: age-related changes, herniations, and radicular pain. Radiol Clin North Am. 2012; 50(4):629-49.
6. Parr AT, Manchikanti L, Hameed H, Conn A, Manchikanti KN, Benyamin RM, Diwan S, Singh V, Abdi S. Caudal epidural injections in the management of chronic low back pain: a systematic appraisal of the literature. Pain Physician. 2012; 15:E159-98.
7. Chou R, Loeser JD, Owens DK, Rosenquist RW, Atlas SJ, Baisden J, American Pain Society Low Back Pain Guideline Panel. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. Spine. 2009; 34(10):1066-77.
8. Jacobs WC, Arts MP, van Tulder MW, Rubinstein SM, van Middelkoop M, Ostelo RW et al. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. Eur Spine J. 2012; 21:2232-51.
9. Yeung AT, Tsou PM. Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. Spine (Phila Pa 1976). 2002; 27(7):722-31.
10. Lippitt AB. The facet joint and its role in spine pain: management with facet joint injections. Spine. 1984; 9 (7):746-50.
11. Manchikanti L, Datta S, Gupta S, Munglani R, Bryce DA, Ward SP et al. A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 1. Therapeutic interventions. Pain Physician. 2010; 13 (4):E215-64.
12. Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis: updated Cochrane Review. Spine (Phila Pa 1976). 2005; 30(20):2312-20.
13. Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblact ME, Weisman MH. Rheumatology. 5. ed. Edinburgh: Mosby; 2010. Epub.
14. Steyn M, Scholtz Y, Botha D, Pretorius S. The changing face of tuberculosis: Trends in tuberculosis-associated skeletal changes. Tuberculosis (Edinb). 2013; 93(4):467-74.
15. Dai LY, Jiang LS, Wang W, Cui YM. Singlestage anterior autogenous bone grafting and instrumentation in the surgical management of spinal tuberculosis. Spine (Phila Pa 1976). 2005; 30(20):23429.
16. Isaac Z, Katz JN. Non-Mechanical Causes of Lumbar Spine Pain. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblact ME, Weisman MH. Rheumatology. 5. ed. Edinburgh: Mosby; 2010. Epub.
17. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N. Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. Spine (Phila Pa 1976). 2009; 34(1):69-73.
18. Fritz J, Niemeyer T, Clasen S, Wiskirchen J, Tepe G, Kastler B et al. Management of chronic low back pain: rationales, principles, and targets of imaging-guided spinal injections. Radiographics. 2007; 27(6): 1751-71.
19. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. Eur Spine J. 2011; 20(1):19-39.
20. Ribeiro LH, Jennings F, Jones A, Furtado R, Natour J. Effectiveness of a back school program in low back pain. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(1):81-8.
21. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine. 2008; 33(4 Suppl):S123-S152.
22. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ. "Decade of the Flags" Working Group. Early identification and management of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: a reappraisal. Phys Ther. 2011; 91(5):737-53.
23. Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, Verhagen A, Koes BW et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. Eur Spine J. 2011; 20:40-50.
24. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi I, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J. 2006; 15, S192-S300.
25. Kay TM, Gross A, Goldsmith CH, Rutherford S, Voth S, Hoving JL et al. Exercises for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; 8.
26. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6).
27. Hayden JA, Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.



## Ombro

**Glaysdon G. Godinho**  
**André Couto Godinho**

*Por entre rolos de fumo, engradados, baratas, pão com salame, versos no estômago, cachaça, lá vai o fio do olhar de Minas, tentando entender a lua empinada ali na porta.*

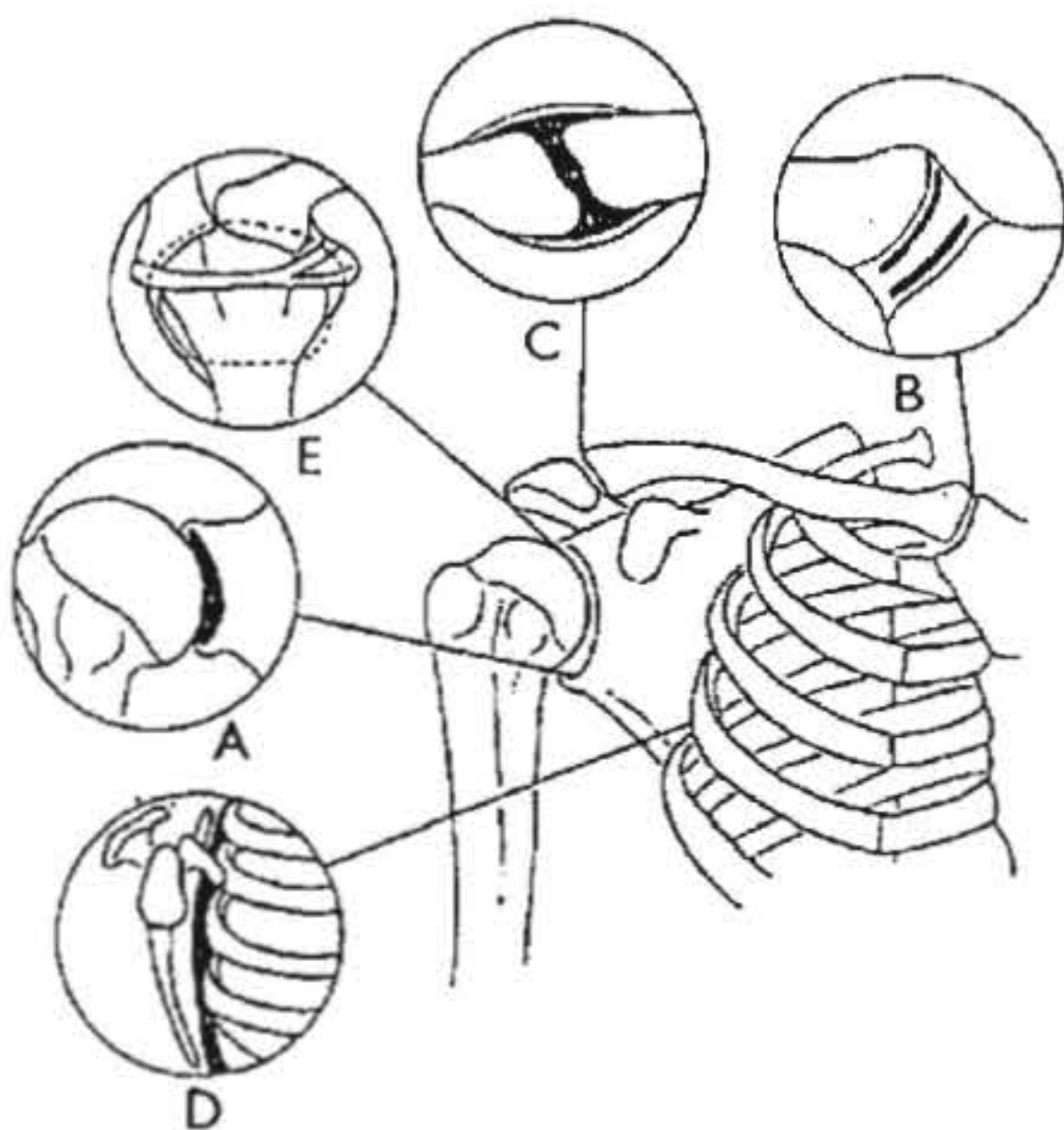
ANTONIO BARRETO

### PRINCÍPIOS DA ANATOMIA FUNCIONAL E BIOMECÂNICA DO OMBRO

O ombro é um complexo articular que compreende três articulações e dois espaços de deslizamento (Figura 9.1).

A articulação escapuloumeral é constituída por uma enartrose frouxa, a glenoumeral, tipicamente uma articulação instável, estabilizada, de forma dinâmica, pelos músculos do manguito rotador e, de forma estática, pelo lábio glenoidal e ligamentos glenoumeral superior, médio e inferior. É constituída ainda de uma zona de deslizamento entre o arco coracoacromial, superiormente, e da parte superior da cabeça umeral, inferiormente.<sup>1</sup> Essa zona de deslizamento tem importância capital e deve ser considerada como verdadeira articulação.

O arco coracoacromial pode ser bem compreendido numa visão em perfil (Figura 9.2).



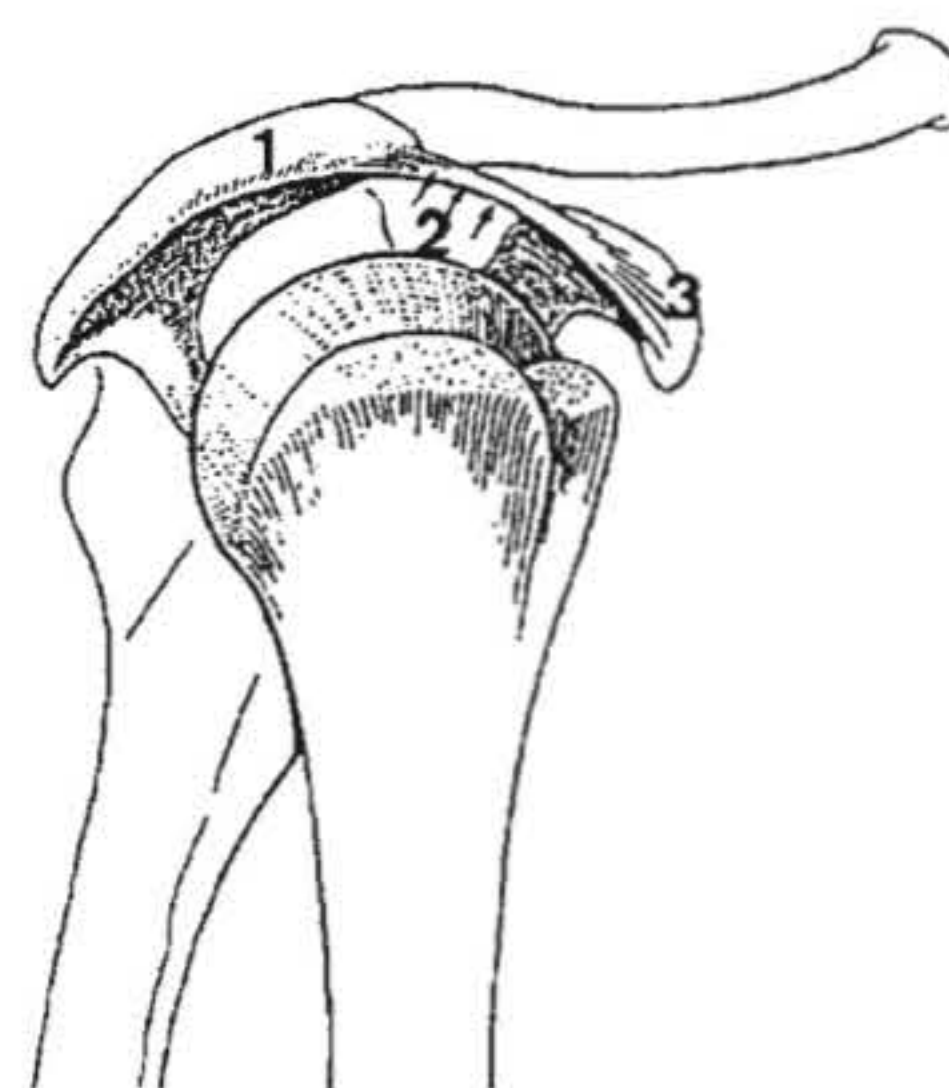
**FIGURA 9.1** Complexo Articular do Ombro. **A.** Articulação glenoumeral. **B.** Articulação esternoclavicular. **C.** Articulação acromioclavicular. **D.** Espaço de deslizamento escapulotorácico. **E.** Espaço de deslizamento acromiotubercular.

Ele é formado pelo acrômio, posteriormente, e o ligamento coracoacromial, anteriormente. Descreve uma curva de concavidade inferior, que termina no processo coracoide. Esse arco se prolonga medialmente através da articulação acromioclavicular.

A parte superior da cabeça umeral é coberta por um capuz tendíneo resultante da fusão dos tendões de terminação dos músculos subescapular pela frente; supraespinal acima; infraespinal e redondo menor, por trás (Figura 9.3).

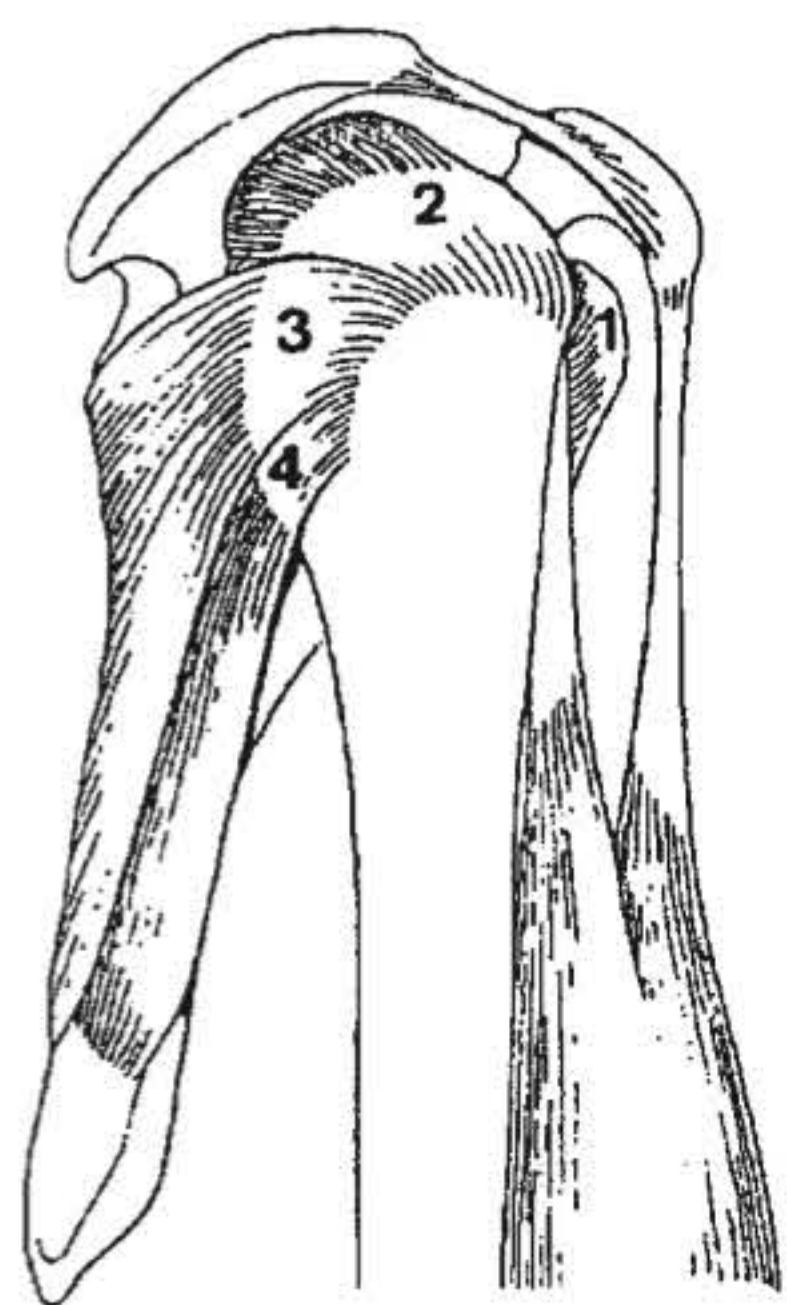
O capuz tendíneo se adere intimamente à cápsula articular, formando uma cobertura sobre a cabeça umeral, e daí o nome “manguito rotador”. Sob a parte anterior do manguito, na junção subescapular/supraespinal, passa o tendão da cabeça longa do bíceps, donde o trajeto superior é intra-articular, antes de descer pelo sulco intertubercular.

Entre essas duas superfícies de deslizamento, encontra-se um espaço virtual, ocupado pela bolsa serosa subacromiodeltoideana. Através dessa bolsa serosa, as relações anatómicas entre as duas superfícies de deslizamento são marcadamente constantes: em posição anatômica, a parte do manguito correspondente ao tendão de terminação do supraespinal está situada à frente da



**FIGURA 9.2** Arco coracoacromial. **1.** Acrômio. **2.** Ligamento coracoacromial. **3.** Processo coracoide.





**FIGURA 9.3** Manguito rotador do ombro. **1.** Tendão do músculo subescapular. **2.** Tendão do supraespal. **3.** Tendão do infraespal. **4.** Tendão do redondo menor.

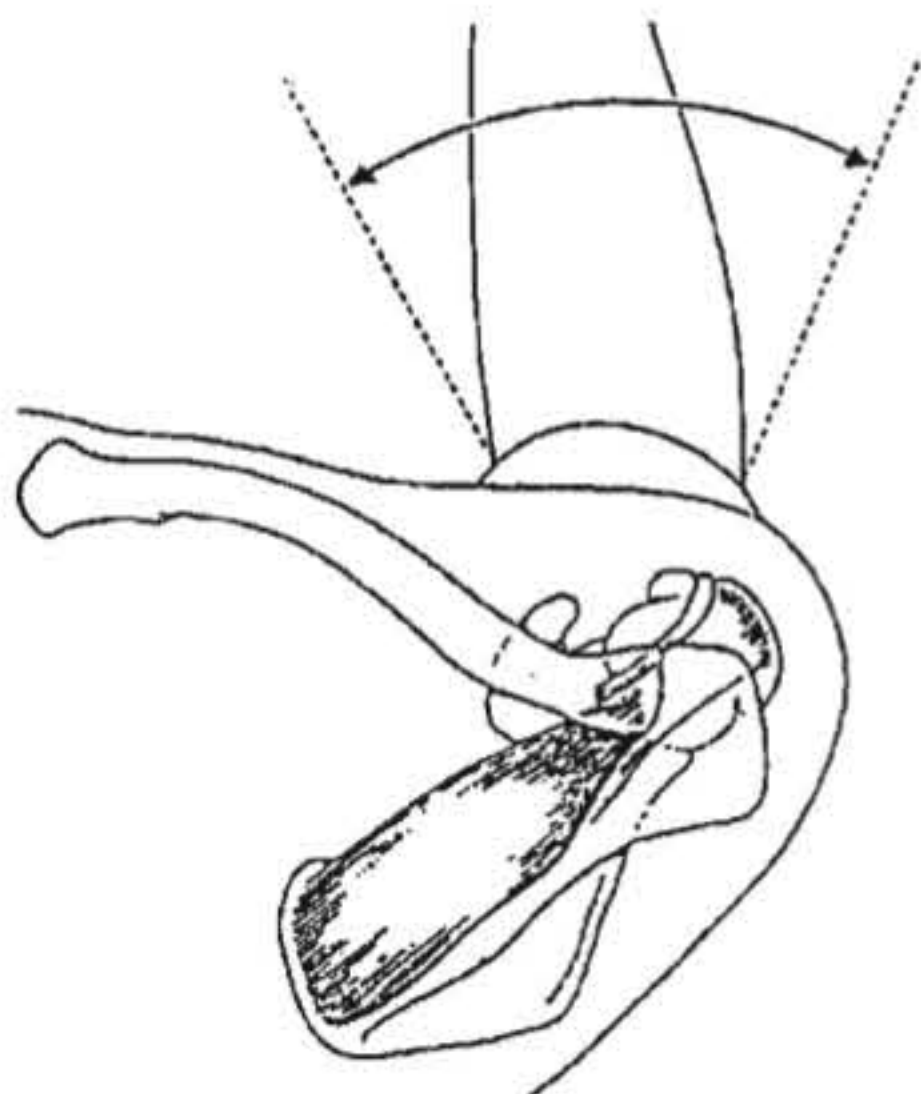
borda anterior do acrômio. Em rotação interna, ela se projeta sob o ligamento coracoacromial; em rotação externa, sob o ângulo anteroexterno do acrômio (Figura 9.4).

A elevação anterior do braço em rotação interna, em posição anatômica ou em rotação externa, faz passar esta zona de inserção tendínea sob o ligamento coracoacromial ou sob a borda anterior do acrômio.

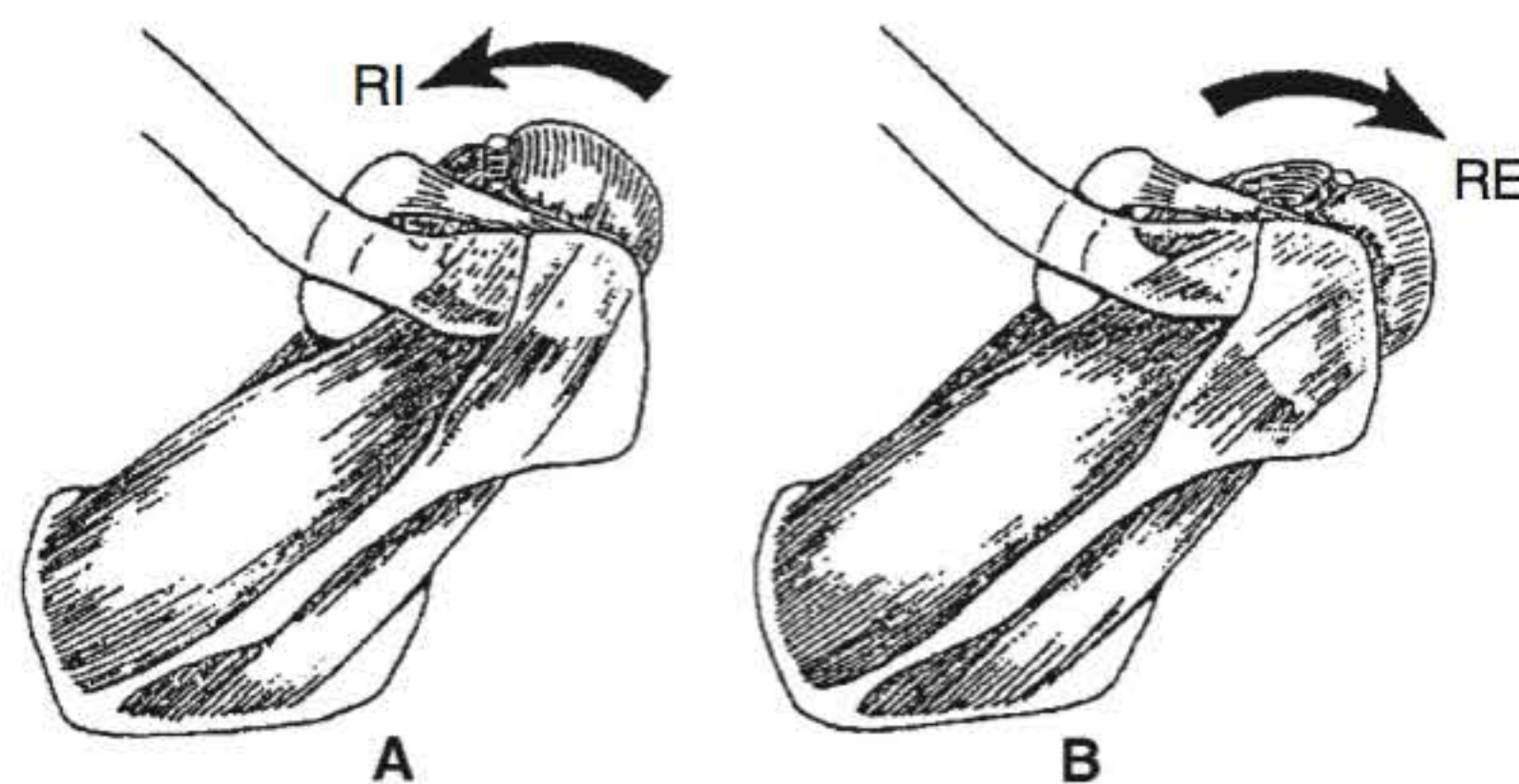
Devido a essas correlações anatômicas, qualquer que seja o movimento de abdução ou de flexão anterior, a inserção do supraespal estará sob a borda anteroinferior do acrômio ou sob o ligamento coracoacromial.

O arco fisiológico de elevação do braço se situa à frente e não em abdução (Figura 9.5). Para alcançar um objeto colocado lateralmente, o controle indispensável da visão impõe uma rotação automática da cabeça e do tronco.

O músculo deltoide é o responsável pela elevação do braço anteriormente (anteflexão) ou lateralmente (abdução), mas a contração do deltoide tem uma ação de ascensão da cabeça umeral na direção de suas fibras, o que dá uma resultante vetorial das forças envolvidas com direção e sentido cranial (Figura 9.6).



**FIGURA 9.5** Arco fisiológico de elevação do braço. Notar que este movimento se faz para frente, dentro do campo visual.



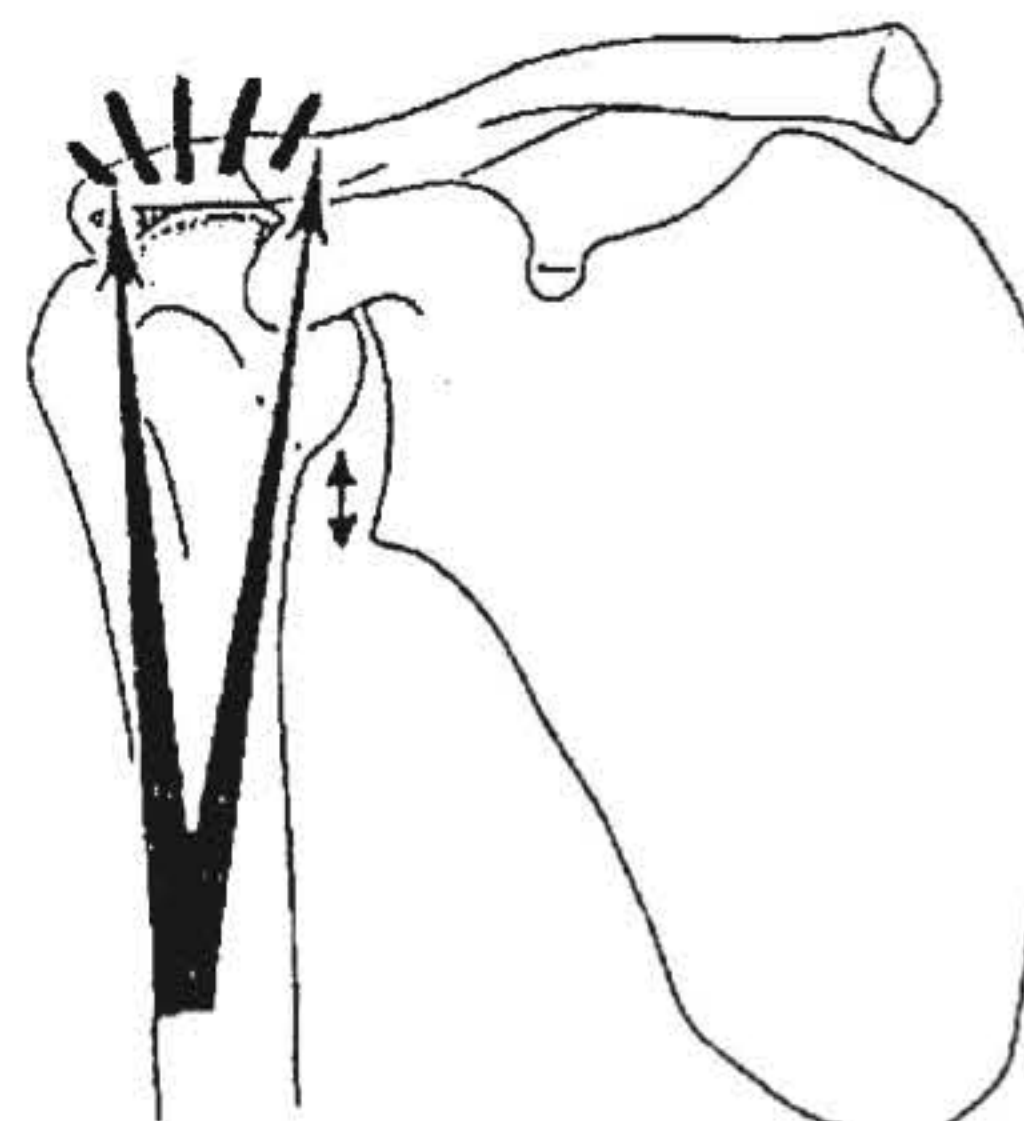
**FIGURA 9.4** **A.** Relações anatômicas entre as superfícies de deslizamento no espaço subacromial, com o ombro em rotação interna. **B.** Em rotação externa. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

A elevação do braço só é possível se a cabeça do úmero é estabilizada na glenoide, numa ação de pivô, e essa ação estabilizadora e centralizadora é desempenhada pelo manguito rotador, cujas resultantes de forças produzem um vetor final de direção e sentido do centro da cabeça umeral para o centro da glenoide (Figura 9.7).

O desempenho biomecânico do manguito rotador leva não só à centralização da cabeça umeral na glenoide, como também à ação de rolamento da cabeça umeral durante a elevação anterior e um deslizamento progressivo para baixo, impedindo o atrito entre a cabeça e, conseqüentemente, o manguito rotador e o arco rígido coracoacromial (Figura 9.8).

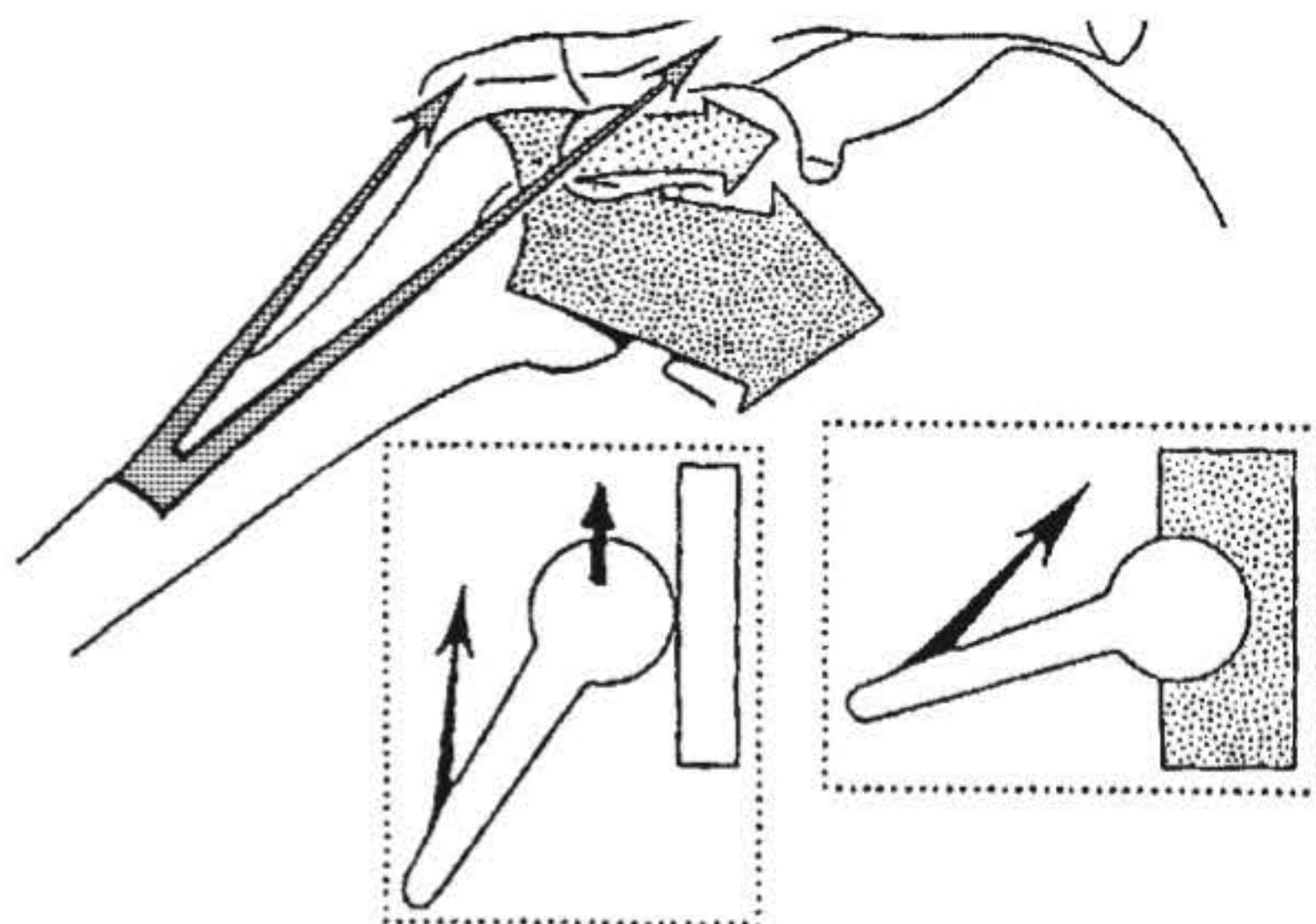
O tendão da cabeça longa do bíceps, embora anatomicamente não faça parte do manguito rotador, desempenha ação semelhante, ao abaixar e comprimir a cabeça umeral de encontro à glenoide durante a contração muscular, principalmente em rotação lateral do braço. A importância desta ação é objeto de discussões e controvérsias entre vários autores.<sup>2</sup> Ele está situado entre os tendões do subescapular e supraespal, estabilizado pelos ligamentos glenoumeral superior e coracoumeral. É recoberto por um tecido ligamentar denominado intervalo rotador.

Quando o equilíbrio biomecânico entre as forças do deltoide e do manguito rotador é quebrado, com predomínio das forças do deltoide, estabelece-se um quadro cíclico de lesão microtraumática de repetição, que agrava a síndrome do impacto e leva à rotura do manguito rotador.

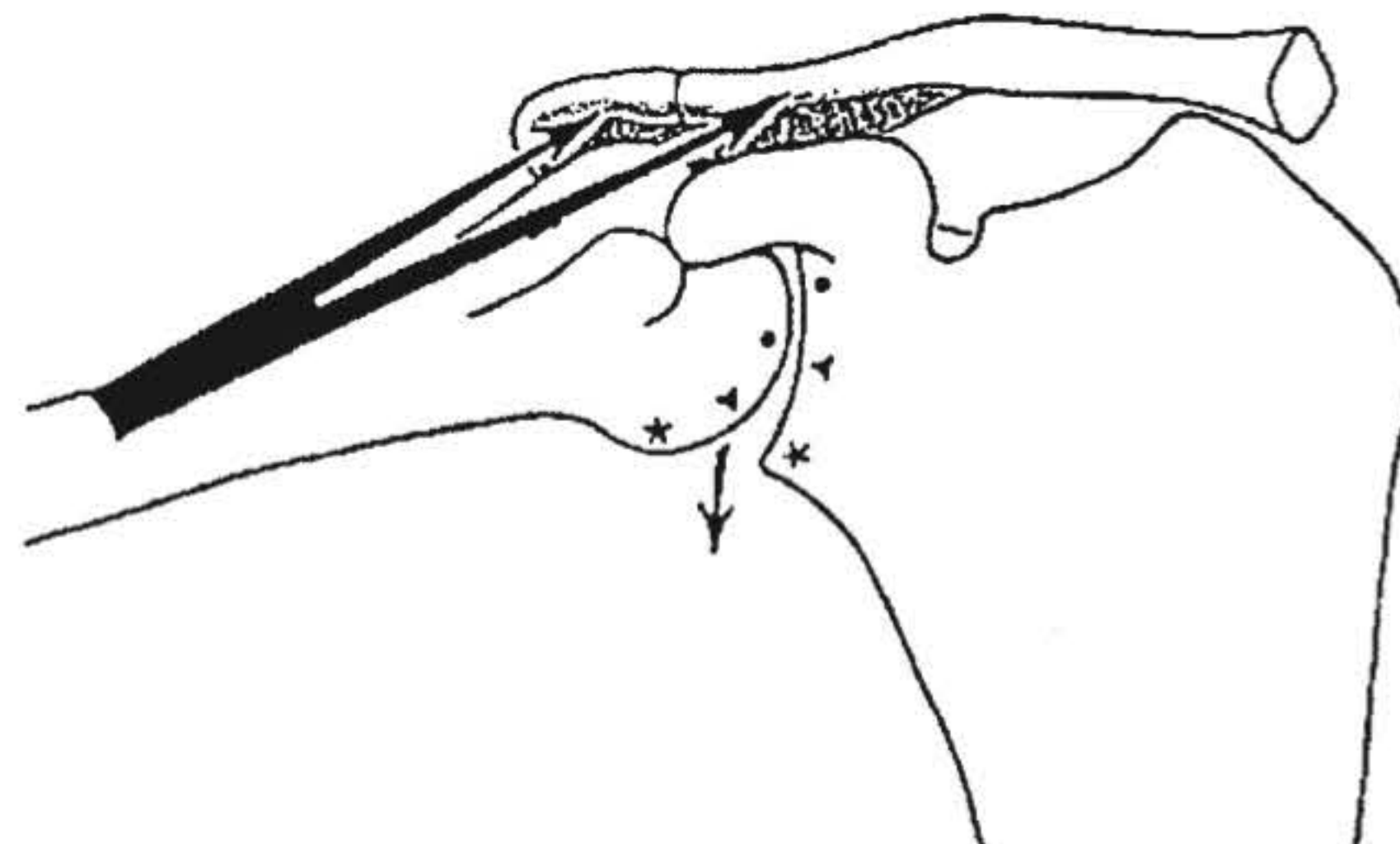


**FIGURA 9.6** Resultante das forças do músculo deltoide. (Reprodução autorizada por N. Walch.)





**FIGURA 9.7** Resultante das forças do manguito rotador. Setas negras: forças do deltoide. Setas pontilhadas: forças do manguito. (Reprodução autorizada por N. Walch.)



**FIGURA 9.8** Ação de rolamento e abaixamento da cabeça umeral, realizada pelo manguito rotador. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

A inervação do músculo deltoide é feita pelo nervo axilar (C5, C6), que também inerva o redondo menor, enquanto o subescapular é inervado pelo nervo subescapular (C5, C6). Os músculos supra e infraespiniais são inervados pelo suprascapular (C5, C6); o bíceps, pelo nervo musculocutâneo (C5, C6, C7).

## SÍNDROME DO IMPACTO

### INTRODUÇÃO

A primeira descrição de uma rotura do manguito rotador do ombro é atribuída a Monro (1788): "Toutes les bourses séreuses du corps humain".<sup>3</sup> Duplay, em 1872, propôs o termo impreciso "Périarthrite scapulo-humérale" (PSH), englobando os ombros rígidos, dolorosos e paráliticos.<sup>4</sup> As primeiras reparações do manguito rotador foram realizadas por Codman, no início deste século. Seus trabalhos e seu livro ("The Shoulder", 1934) contribuíram para melhor compreensão desta patologia.<sup>5</sup> As técnicas cirúrgicas tiveram grande desenvolvimento através dos estudos de McLaughlin e DePalma. Foi, contudo, Neer quem individualizou a doença "IMPINGEMENT SYNDROME". Em 1972, Neer descreveu sua fisiopatologia e o quadro clínico nos diferentes estágios, bem como as propostas terapêuticas clínicas e cirúrgicas.<sup>6</sup> O termo foi traduzido para a língua portuguesa como "Síndrome do Impacto".<sup>7,8</sup>

São vários os fatores etiológicos e, embora a patogênese apresente muitas controvérsias, podemos definir esta patologia como "uma síndrome dolorosa do ombro de natureza multifatorial, microtraumática e degenerativa, acompanhada ou não pela perda de forças e caracterizada por tendinite do manguito rotador, podendo haver rotura parcial ou total de um ou mais tendões, dependendo da fase clínica da doença. O tendão do músculo supraespinial é o local de início da doença, praticamente em todos os casos".

### EPIDEMIOLOGIA

Estudos em cadáveres mostram que a maioria das roturas do manguito é desconhecida ou assintomática, numa variação de 6 a 19%, com média de 14%.<sup>6,7</sup>

Godinho G.<sup>9-11</sup> encontrou 18 roturas completas do manguito rotador (30%) durante as dissecações de 60 ombros de cadáveres frescos, com faixa etária média de 62 anos. Embora se desconhecesse a história pregressa, pode-se supor que nem todos fossem sintomáticos e que se trata de um perfil aproximado da população, na faixa etária estudada.

A etiologia ligada a uma história de trauma está presente em cerca de 50% dos casos, enquanto a forma degenerativa responde por 42%. Contudo, geralmente há uma superposição de trauma, menor ou maior, e degeneração.<sup>12</sup>

Nos últimos anos, vários fatores contribuíram para uma preocupação maior com o diagnóstico e tratamento adequados dessas doenças, como o aumento da expectativa média de vida e o conceito de que o adulto e o velho também devem praticar esportes.<sup>1,7</sup> Essas doenças ocorrem com maior frequência após os 40-50 anos de idade.

O grande desenvolvimento dos esportes que utilizam o membro superior no movimento de arremesso, como vôlei, basquete, tênis, natação e peteca – bem como a sua larga divulgação, têm aumentado a incidência da doença. Sabe-se que tais esportes predispoem à compressão do manguito rotador e ao aparecimento dos sintomas, especialmente em indivíduos com mais de 40 anos de idade.<sup>6</sup>

Ao lado da prática esportiva, o exercício de profissões que exigem o uso prolongado dos membros superiores em elevação, como a pintura de paredes, pode favorecer o surgimento da doença.

Contrariamente ao que acreditam muitos profissionais, o uso, mesmo prolongado, de teclados de computadores não é causa de síndrome do impacto. Durante essa atividade, não há correlação entre posicionamento dos membros superiores e atrito.

Contudo, a falta de conhecimento adequado, aliada aos interesses secundários assistenciais e previdenciários, tem levado os médicos a diagnosticarem erroneamente a síndrome do impacto como "Lesão de Esforço Repetitivo (LER)". Os pacientes, por sua vez, confundidos pela série de desinformações, ou mesmo intencionalmente, associam a evolução da doença à atividade que exercem, visando à obtenção de benefícios trabalhistas, mas sem qualquer fundamento fisiopatológico.

A doença do manguito rotador não é, portanto, uma "lesão por esforço repetitivo", do tipo LER.



## ETIOPATOGENIA E FISIOPATOGENIA

Rathbun e Macnab<sup>9,10</sup> evidenciaram uma zona hipovascular que ocupa aproximadamente 1 cm do tendão supraespinal, na sua inserção sobre o tubérculo maior do úmero. Esse déficit vascular é agravado quando o tendão é colocado em tensão: é a chamada “zona crítica” (Figura 9.9).

É sabido que essa hipovascularização aumenta a partir dos 40 anos. A hipóxia local leva a uma progressiva metaplasia de parte dos tenoblastos, que se transformam em condroblastos, fragilizando ainda mais o tendão.

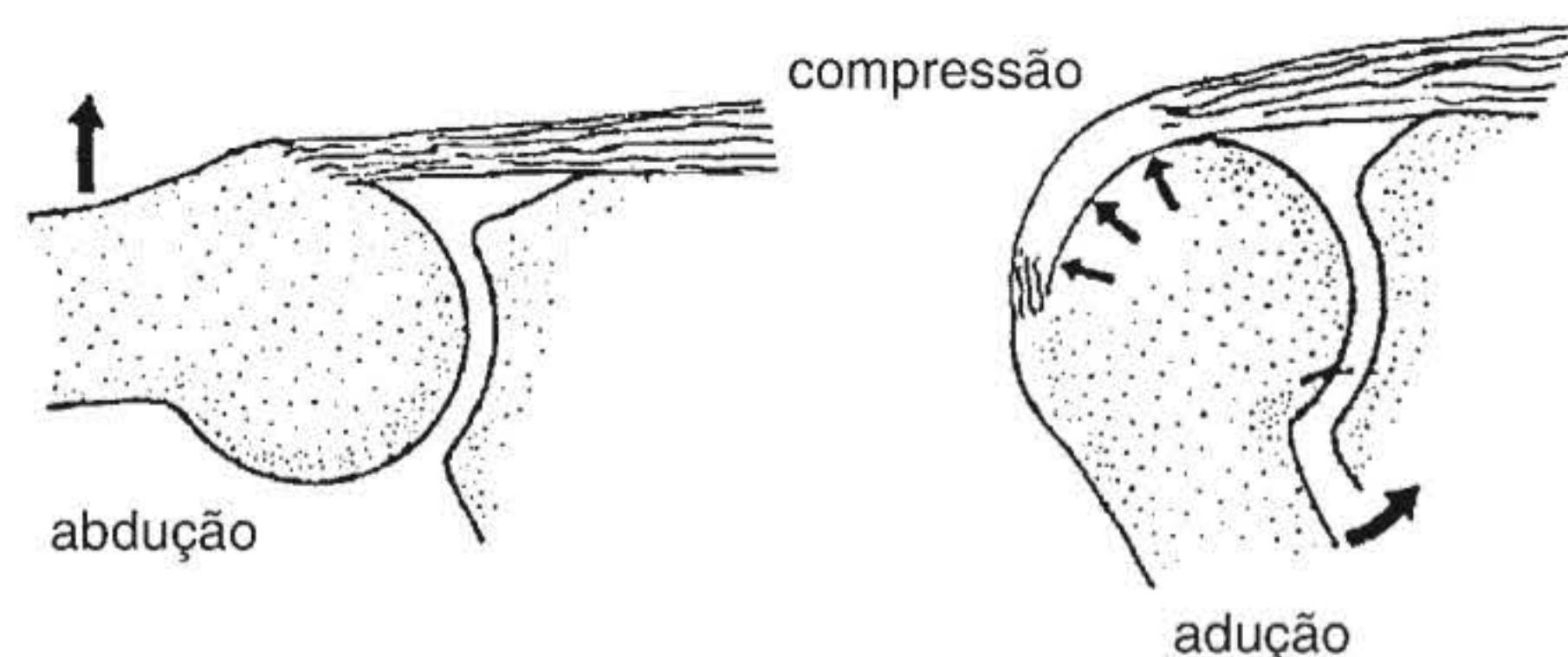
Nas atividades da vida diária, o ser humano usa o membro superior com frequente elevação anterior, ainda mais se pratica esportes de arremesso ou se a profissão o obriga à elevação máxima do membro. A inserção do tendão supraespinal é, portanto, o local predisposto para o início da doença, ocorrendo aí o frequente atrito (“IMPACTO”) contra o arco rígido coracoacromial.<sup>11</sup>

Como demonstrado por Neer,<sup>5,6,9</sup> o impacto e consequente atrito e degeneração do manguito ocorrem contra a superfície anteroinferior do acrômio, durante a elevação anterior do membro superior (e não na abdução, como se pensava anteriormente). Outros locais de atrito são o ligamento coracoacromial, os esporões inferiores, que se formam na articulação acromioclavicular (principalmente pela doença degenerativa dessa articulação), e a ausência de fusão dos núcleos de ossificação do acrômio, “os acromial”.<sup>12</sup>

Morrison e Bigliani<sup>13</sup> descreveram três tipos de acrômio: plano, curvo e ganchoso, conforme a sua curvatura anterior. Quanto maior a curvatura, maior é a chance da ocorrência de lesão do manguito rotador. Estudos em cadáveres mostram uma incidência de 80% de roturas do manguito associadas com as formas acromiais curvas e ganchosas.

Snyder e Whu atribuem à espessura aumentada, no terço anterior do acrômio, importante participação na doença. Estes autores classificam a espessura anterior do acrômio nos Tipos I, quando a espessura é menor que 8 mm; II, quando esta se situa entre 8 mm e 12 mm e, III, quando acima de 12 mm.

A ocorrência do impacto pode ser secundária a uma instabilidade, ou pode se confundir com doenças neurológicas, como nos acometimentos do nervo suprascapular ou nas radiculopatias cervicais, principalmente C5 e C6, levando à fraqueza dos músculos do manguito rotador e consequente desequilíbrio biomecânico no ombro. Contudo, nas radiculopatias C5C6, o



**FIGURA 9.9** “Zona crítica” (Tomado de Rathbun): à esquerda, a disposição teórica dos vasos no tendão com o braço em abdução. À direita, o provável mecanismo de compressão dos vasos, durante a adução.

quadro clínico habitual é de manifestação de dor no ombro devido à correspondência do dermatomo (dor referida).<sup>14,15</sup>

As fraturas do tubérculo maior com consolidações viciosas são infelizmente de ocorrência ainda comum. Tractionado pelo músculo supraespinal, o tubérculo maior desviado posterosuperiormente consolida-se de forma viciosa, levando a um bloqueio ósseo e consequente limitação dos movimentos, principalmente a elevação anterior do braço e consequente impacto subacromial.

Gerber descreveu um tipo menos frequente de impacto que ocorre contra a borda lateral do processo coracoide, cuja existência na forma primária é de ocorrência controversa.

As alterações anatômicas associadas aos fenômenos degenerativos levarão inicialmente aos quadros de tendinite e, nas fases mais avançadas da doença, rotura.<sup>4-7</sup>

## DIAGNÓSTICO

A doença do manguito rotador pode se desenvolver apenas como tendinite ou evoluir para a rotura. Clinicamente, devemos distinguir a fase evolutiva e identificar a integridade dos tendões com cerca de 90% de acerto diagnóstico.<sup>4-6</sup>

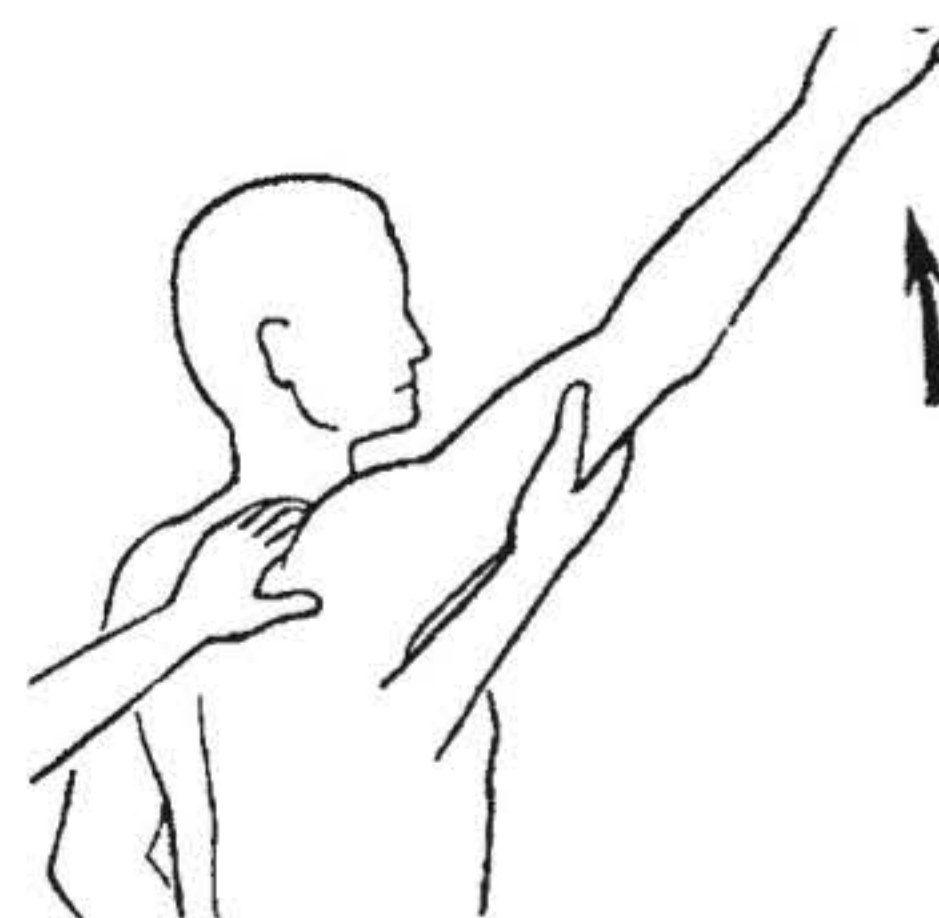
Existem vários testes descritos, mas o autor dará ênfase àqueles mais empregados e que fazem parte da sua padronização do exame físico.

## TESTES DE IDENTIFICAÇÃO DE TENDINITE (COM OU SEM ROTURAS DE TENDÕES)

Os testes são ditos positivos quando há manifestação de dor, expressa subjetivamente pelo examinador com indicações de + a ++++.

### Manobra de Neer (Figura 9.10)

Fazemos a elevação passiva do membro acometido, com extensão do cotovelo e pronação do antebraço, provocando o choque da inserção do tendão supraespinal contra a borda anteroinferior do acrômio.



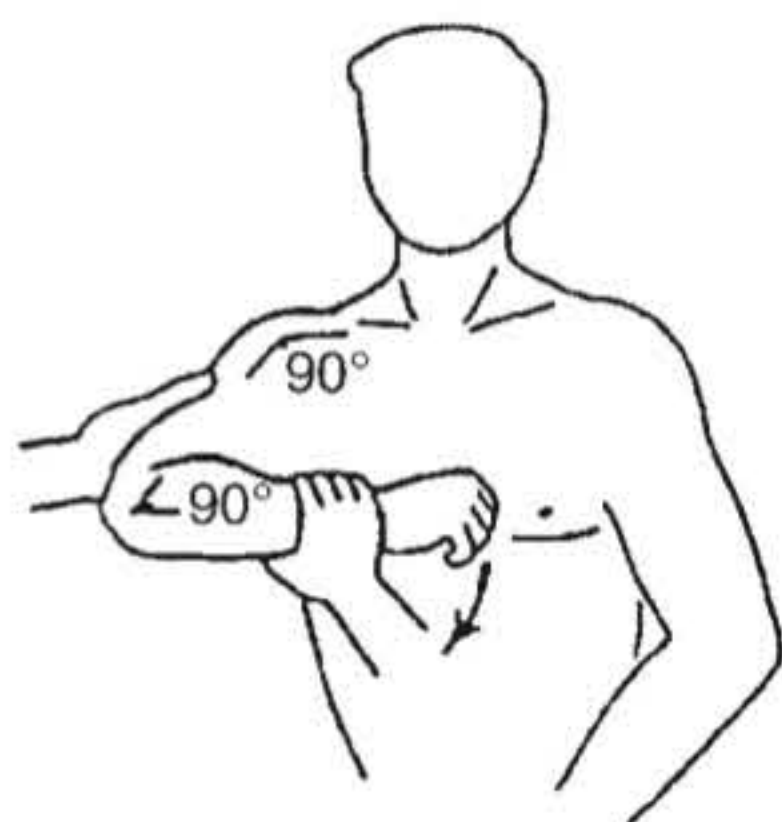
**FIGURA 9.10** Manobra de Neer. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

### Manobra de Hawkins

Deixamos que o paciente descansa o membro superior acometido, cotovelo fletido 90 graus sobre o membro contralateral do examinador, colocado em extensão e com a mão apoiada sobre



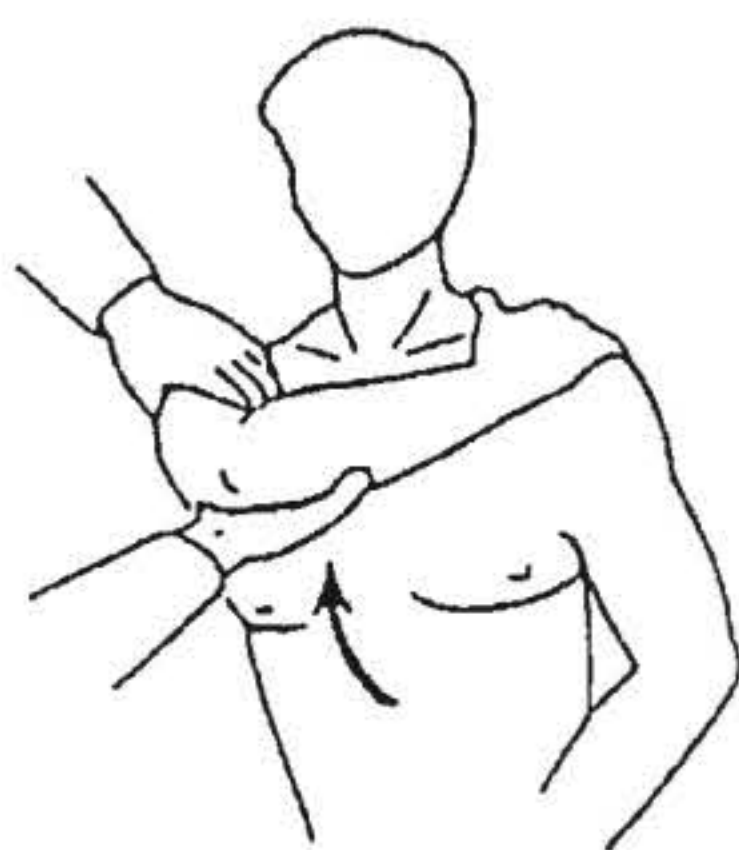
o ombro do paciente. Faz-se rápida manobra de rotação medial, que provoca o atrito do tendão supraespinal contra a borda anteroinferior do acrômio e ligamento coracoacromial (Figura 9.11).



**FIGURA 9.11** Manobra de Hawkins. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

### Manobra de Yocum

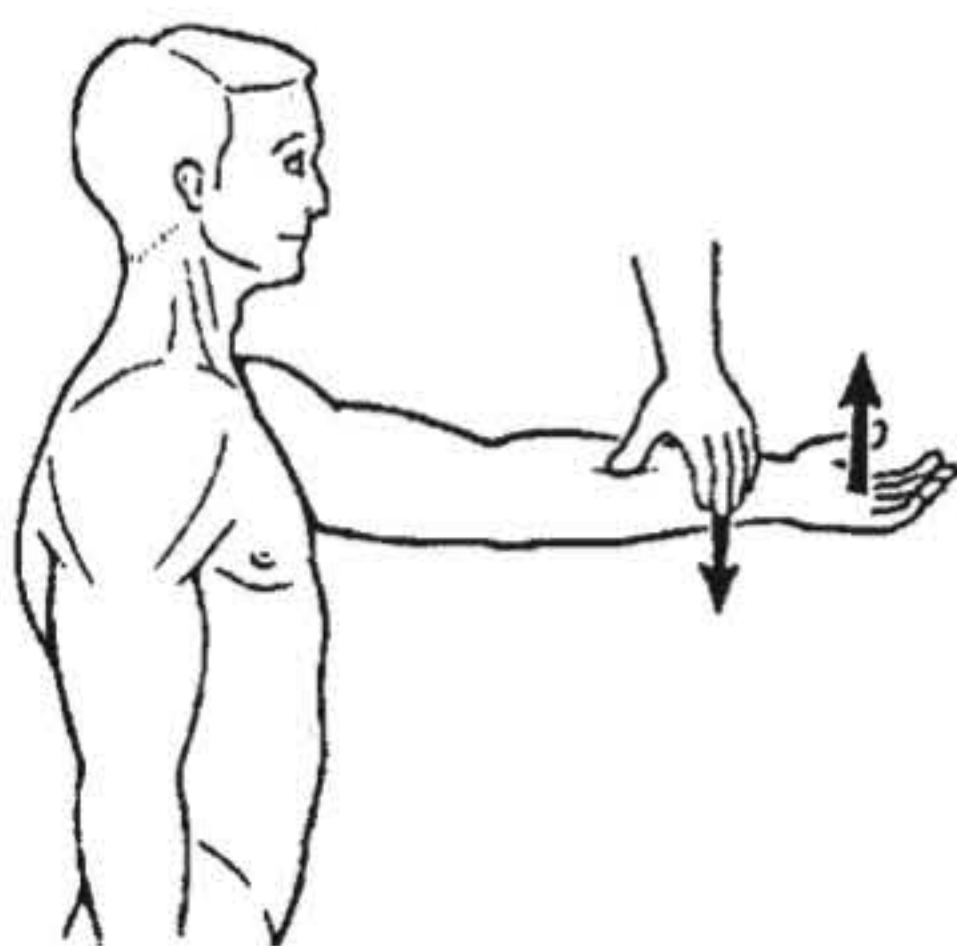
É feita com o paciente apoiando a mão no ombro contralateral, enquanto passivamente elevamos o membro pelo cotovelo, provocando o atrito entre a inserção do supraespinal e o arco coracoacromial (borda anteroinferior do acrômio, ligamento coracoacromial e borda lateral do processo coracoide) (Figura 9.12).



**FIGURA 9.12** Manobra de Yocum (Reprodução autorizada por N. Walch.)

### Palm-up test ou teste de Speed

Um teste exclusivo para avaliação do tendão da cabeça longa do bíceps é feito com o membro superior em extensão, supinado, exercendo-se uma força de elevação do membro pelo paciente a partir da horizontal, contrária à força de abaixamento feita pelo examinador (Figura 9.13).



**FIGURA 9.13** Palm-up test. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

A positividade é indicada pela dor, na exata correlação topográfica do tendão da cabeça longa do bíceps, através do sulco intertubercular e face anterior do braço. Observe-se que a presença de dor no manguito rotador provoca irradiação frequente para a face lateral do braço e ombro, localização esta que não corresponde ao tendão bicipital, e, portanto, não traduz tendinite do mesmo.

### Teste de Yergason

Também específico para a cabeça longa do bíceps, é feito com o cotovelo fletido 90 graus, junto ao tronco e com o antebraço pronado. Pede-se ao paciente para tentar fazer a supinação contrária à resistência. A manifestação da dor no sulco intertubercular indica, como no teste anterior, a presença de tendinite (Figura 9.14).



**FIGURA 9.14** Teste de Yergason: teste “irritativo” para o tendão da cabeça longa do bíceps. Palpação ao longo do sulco intertubercular, enquanto o paciente realiza flexão do cotovelo e supinação forçadas.

### TESTES DE AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DOS TENDÕES

Realizados comparando-se as respostas do lado não acometido com aquelas do lado acometido, como na série para tendinite, bem como registrados graficamente com de + a +++, de acordo com o grau de fraqueza muscular.

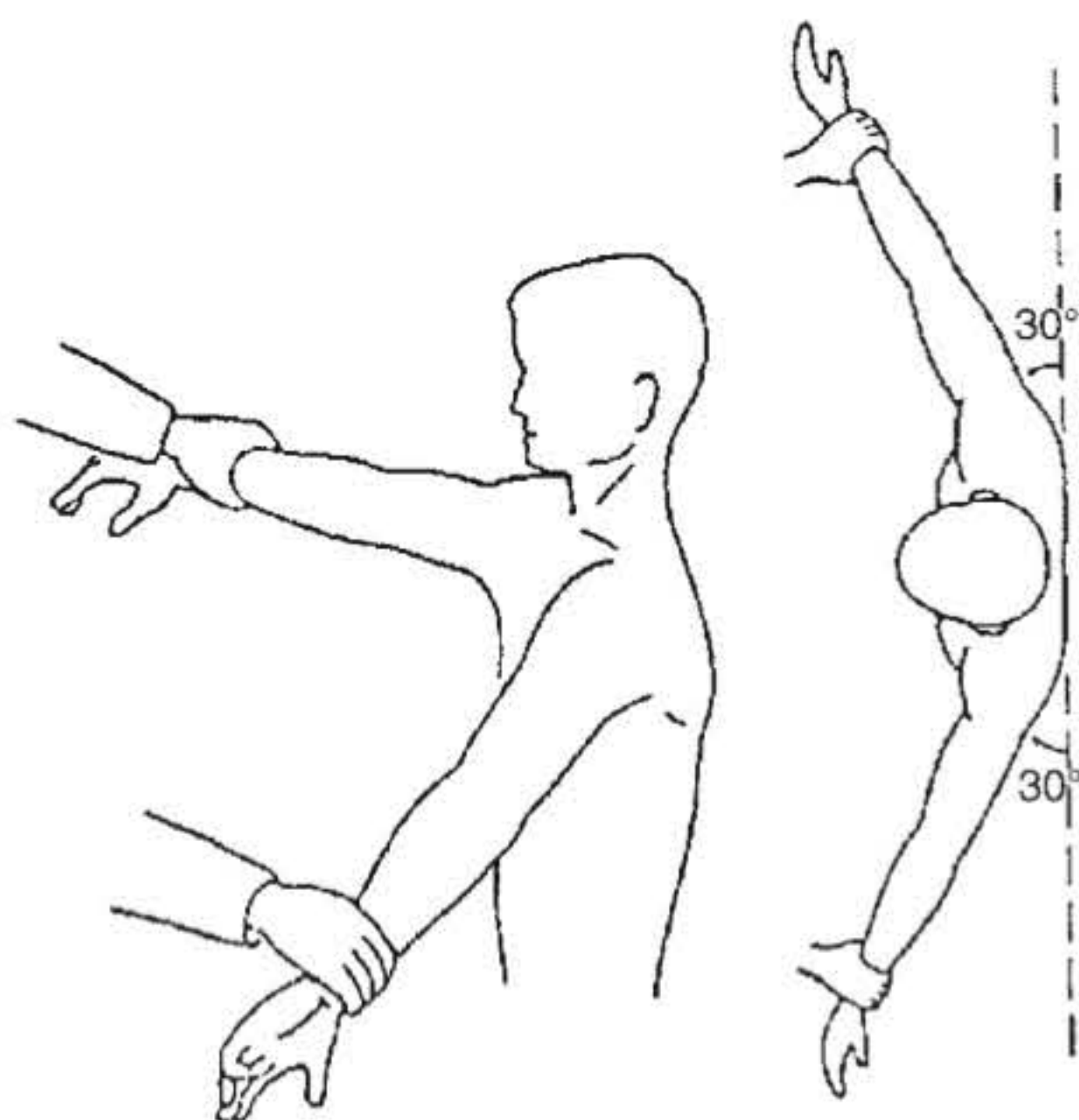
### Teste de Jobe

Teste exclusivo para avaliação do músculo supraespinal, sua positividade fornece o diagnóstico da rotura com 90% de chance de acerto (Figura 9.15).

É realizado com o paciente de pé, membros superiores em abdução no plano frontal e anteflexão de 30 graus, assim alinhando o eixo longitudinal do braço com o eixo de movimentos da articulação glenoumeral.

O examinador faz uma força de abaixamento nos membros, simultânea e comparativa, enquanto o paciente tenta resistir.





**FIGURA 9.15** Teste de Jobe: notar os membros superiores em abdução de 90 graus e anteflexão de 30 graus (eixo de movimentos da articulação glenoumeral). (Reprodução autorizada por N. Walch.)

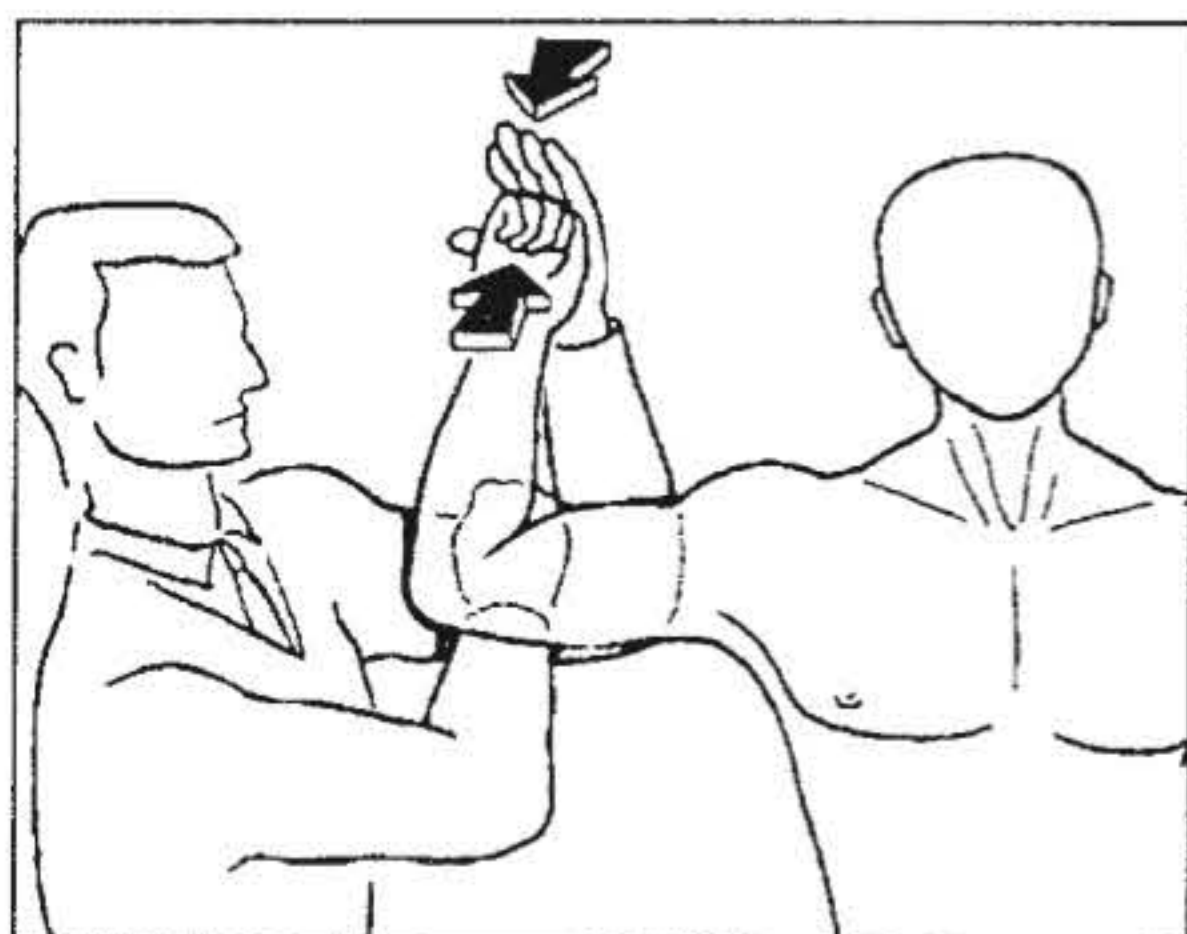
Um resultado falso positivo ou duvidoso pode surgir, devido à interferência da dor. Por isso, Neer introduziu o teste anestésico, Teste de Neer,<sup>6</sup> que consiste em se injetar 8 mL a 10 mL de lidocaína no espaço subacromial e repetir o exame.

Se a manobra se negativar, estaremos diante de um tendão íntegro, e o teste de Jobe é negativo. Se persistir a perda de força, estaremos provavelmente diante da rotura completa do tendão supraespinal.

### Teste de Patte

Exclusivo para avaliação do músculo e tendão infraespinal,<sup>7</sup> é feito com o paciente de pé, membro superior abduzido 90 graus no plano frontal e cotovelo fletido 90 graus. Solicita-se ao paciente que resista à força de rotação medial feita pelo examinador (Figura 9.16).

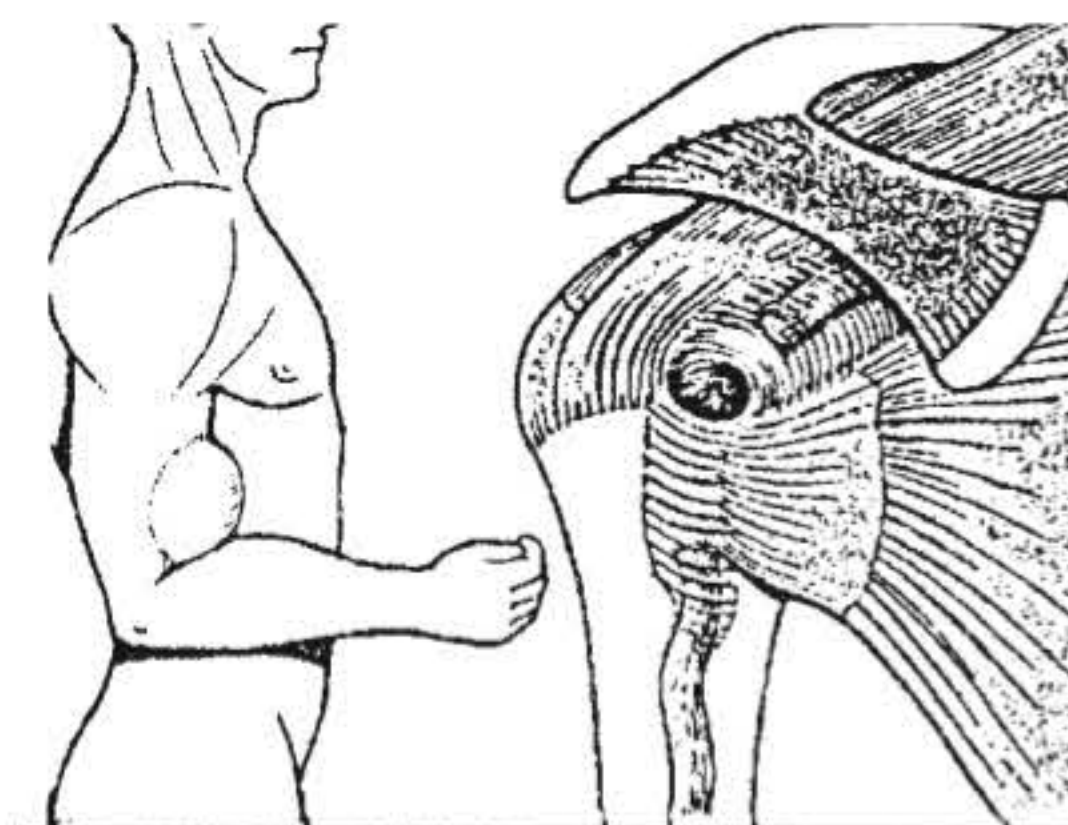
A resistência diminuída no lado acometido significará provável rotura no tendão infraespinal. A impossibilidade de manter-se o membro na posição do exame devido à queda do antebraço em rotação medial, conhecido como “*drop arm sign*”, não conseguindo vencer a força da gravidade, indica uma lesão extensa do manguito rotador, com grave acometimento do tendão infraespinal.



**FIGURA 9.16** Teste de Patte: notar o posicionamento do membro superior em abdução de 90 graus no plano frontal e cotovelo fletido 90 graus. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

### Rotura do tendão da cabeça longa do bíceps

Nem sempre a retração distal do músculo bíceps é perceptível no exame físico. Por isso, procuramos detectá-la solicitando ao paciente que faça uma força de flexão, enquanto o examinador faz a palpação no sulco intertubercular com os polegares. Pode-se, às vezes, detectar o tendão rompido (Figura 9.17).

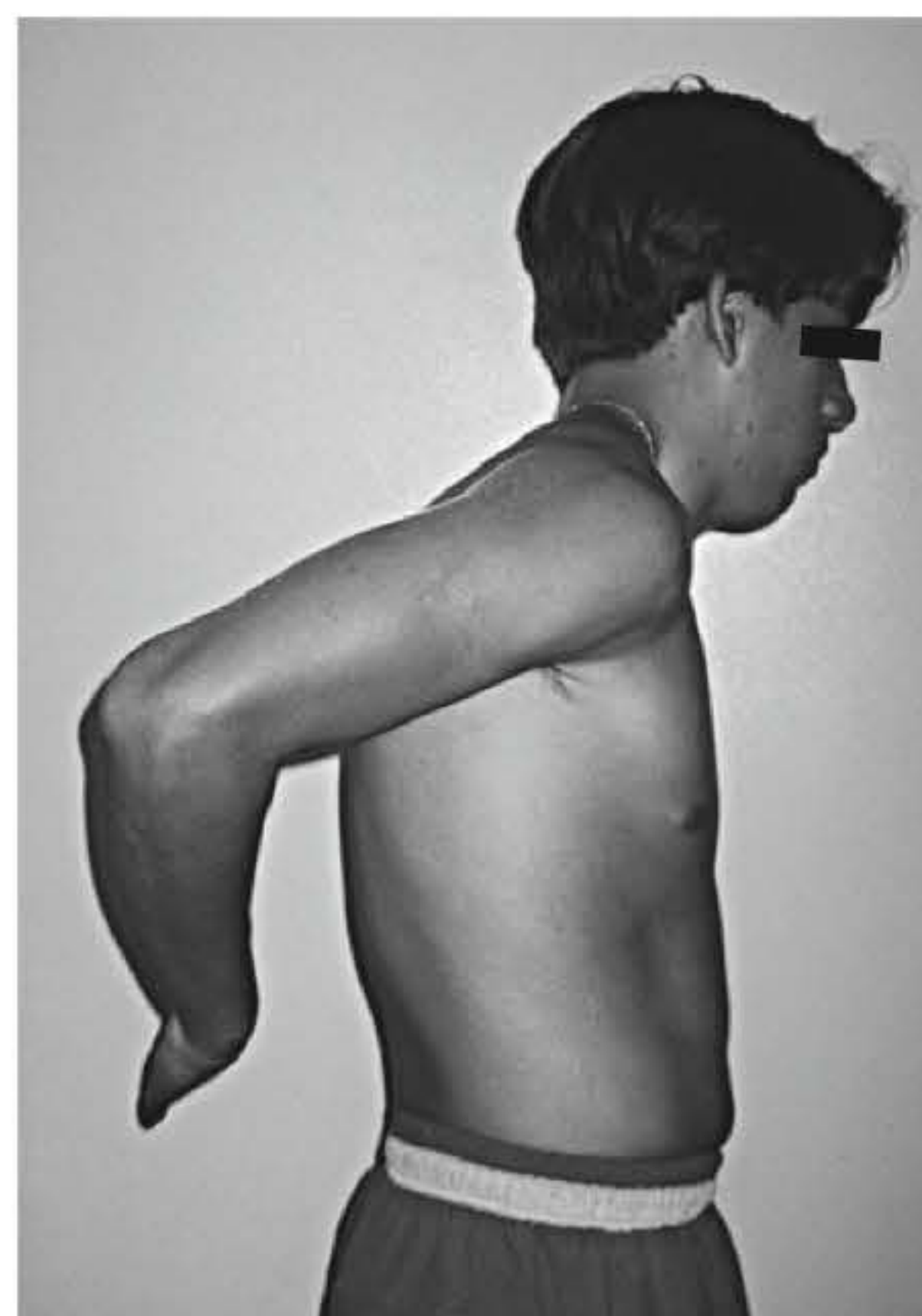


**FIGURA 9.17** Rotura do tendão da cabeça longa do bíceps. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

### Lift off test, Teste de Retirada ou Teste de Gerber (Figura 9.18)

Descrito por Gerber,<sup>1,7</sup> é específico para a pesquisa de rotura do tendão do músculo subescapular. Feito com o paciente de pé, dorso da mão localizada na região lombar, em nível de L3. Pede-se que afaste a mão do dorso, numa atitude de rotação medial ativa máxima. A incapacidade de realizar o gesto estará ligada a uma provável rotura do tendão do músculo subescapular.

Em pacientes com impossibilidade de realizar a rotação medial máxima, este teste é substituído por uma manobra em que



**FIGURA 9.18** Teste de Gerber: Avalia a integridade do músculo subescapular. O paciente não consegue afastar a mão, colocada sobre o dorso em nível de L3, quando o tendão subescapular se encontra rompido.



o paciente se posiciona com a mão junto ao abdômen e o examinador tenta afastá-la em movimento de rotação externa. Na presença de rotura do tendão subescapular, o paciente não conseguirá impedir o afastamento da mão (Teste de Napoleão; *Belly Press Test*),<sup>1</sup> trazendo o braço em extensão, com flexão do punho.

### TESTES ESPECIAIS<sup>1</sup>

As radiculopatias cervicais, especialmente C5-C6, a síndrome do desfiladeiro torácico e a chamada “instabilidade oculta” – observada em atletas jovens, arremessadores com frequência confundem o examinador no diagnóstico diferencial com a doença do manguito rotador, devendo ser pesquisadas como rotina no exame clínico deste grupo específico de pacientes.

### Avaliação da coluna cervical

Fazemos a hiperextensão cervical e, em seguida, o desvio lateral da cabeça do paciente, associada às rotações para direita e esquerda. Com essas manobras, estaremos comprimindo os forames de conjugação e, no caso de irritação radicular, o paciente apresentará de imediato o quadro de dor irradiada ao braço, podendo esta ser acompanhada de parestesia.

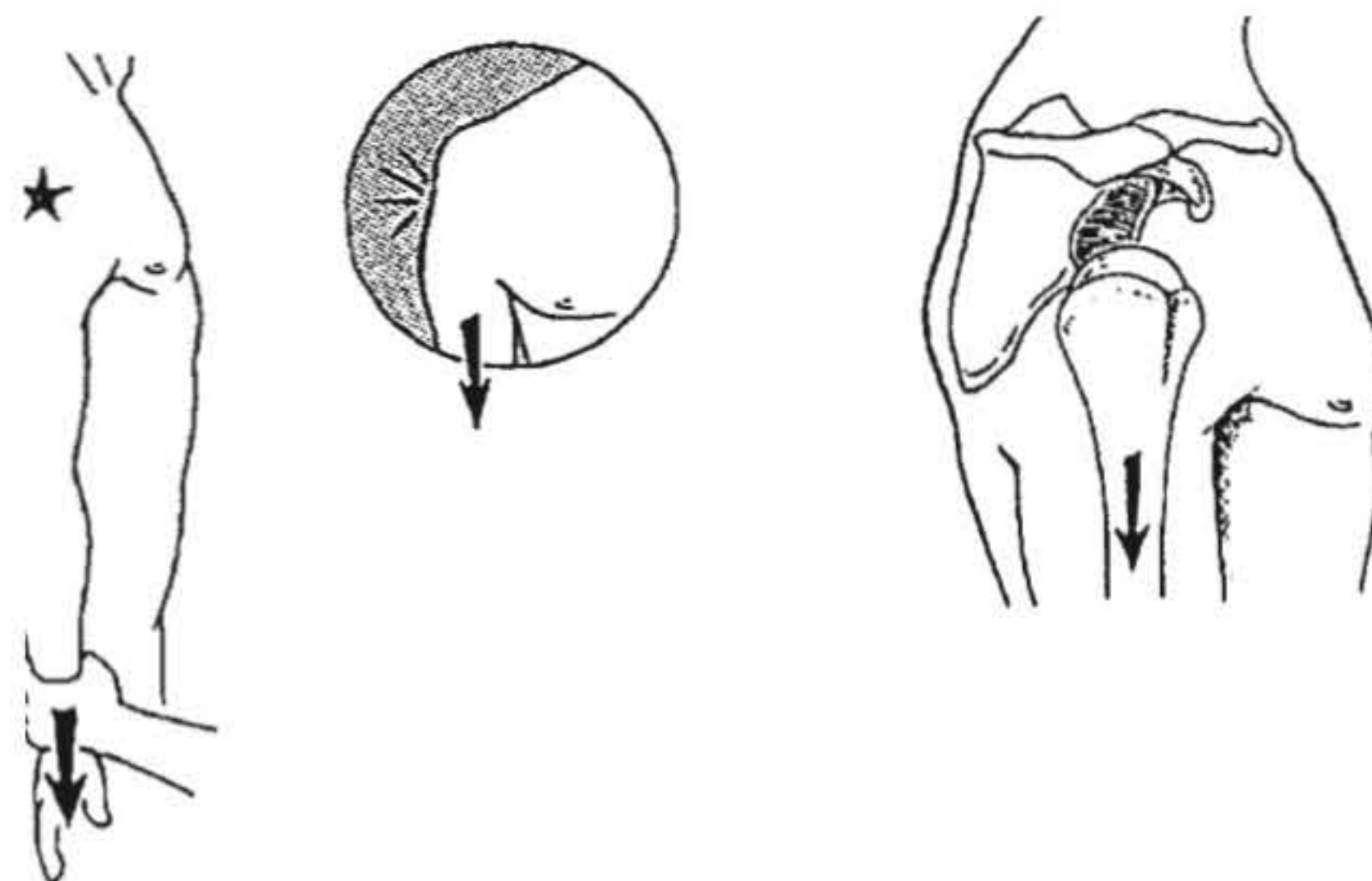
A manobra de tração longitudinal pode ser o sinal indicador da radiculopatia se, ao ser feita, o paciente reproduzir a sintomatologia.

### Testes para a síndrome do desfiladeiro torácico

- **Teste de hiperabdução bilateral ou teste de Roos:** os membros superiores permanecem em abdução e rotação externa, enquanto o paciente faz movimentos de abrir e fechar as mãos, durante 2-3 minutos. Havendo a síndrome, o paciente se queixará de dor, formigamento e cansaço, devido à compressão do feixe neurovascular entre os músculos escaleno anterior, peitoral menor, clavícula e primeira costela.
- **Teste de Wright:** o desaparecimento do pulso radial – com o membro superior em abdução de 90 graus no plano frontal, cotovelo fletido a 90 graus e cabeça girada para o lado oposto – indica a compressão arterial. Lembrar que 25% da população assintomática apresenta resultado positivo.
- **Manobra de Adson modificada:** o paciente desvia a cabeça para o lado oposto, estendendo e abduzindo levemente o membro superior. A compressão do feixe vasculonervoso causará a diminuição do pulso radial e parestesia.

### Testes para a instabilidade glenoumeral

- **Decoaptação umeroacromial (Figura 9.19):** Fazemos tração simultânea longitudinal nos membros superiores, com o paciente em relaxamento máximo, e observamos o surgimento de um “sulco” entre a cabeça do úmero e o acrômio. Este achado significa que o paciente apresenta elasticidade capsuloligamentar aumentada, que pode ser avaliada também pela capacidade de realizar hiperextensão de outras articulações, como cotovelos, joelhos, punhos e mãos. Essa elasticidade aumentada pode estar associada à instabilidade, inclusive



**FIGURA 9.19** Decoaptação umeroacromial. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

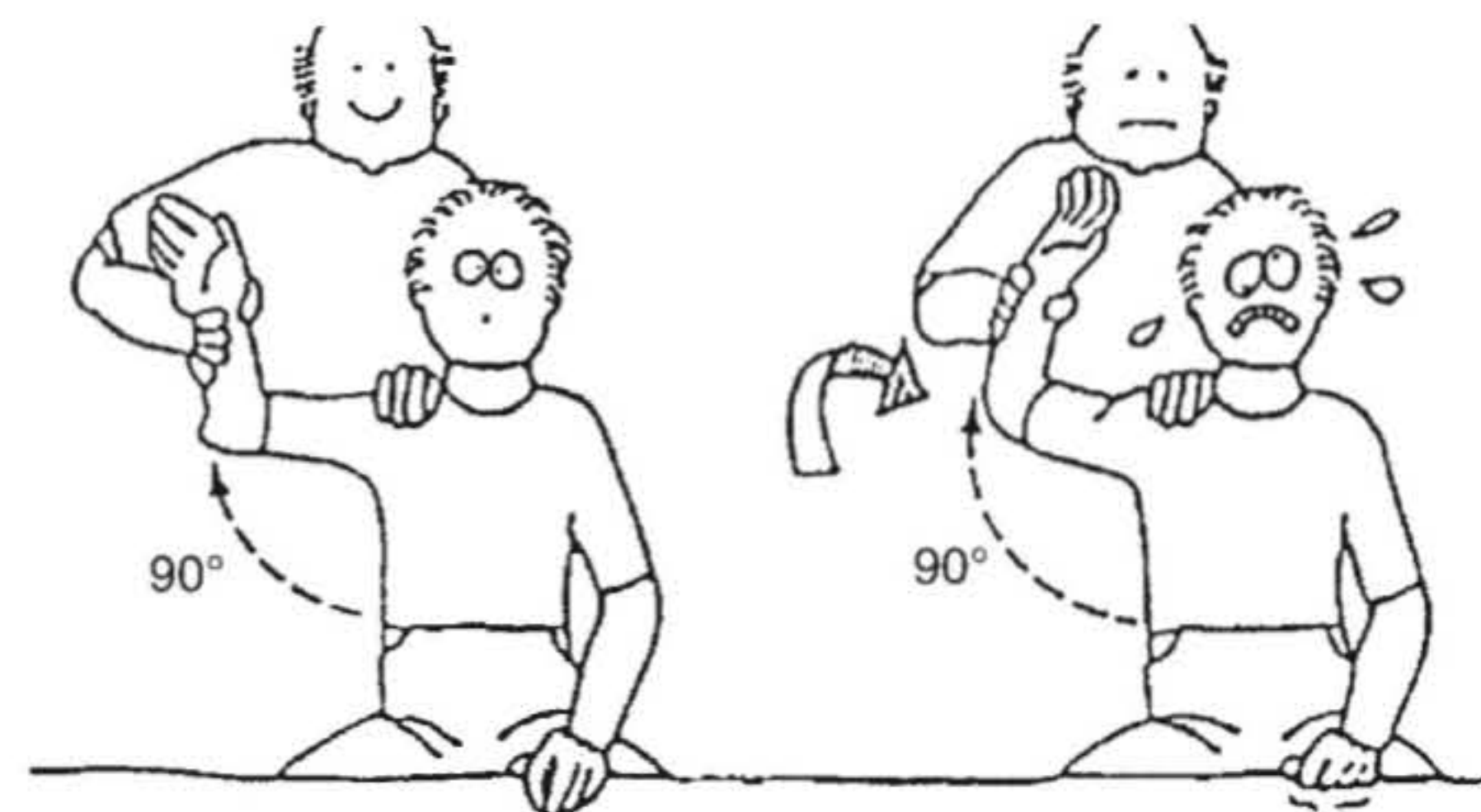
à instabilidade multidirecional, mas não é patognomônico desta. Dizemos instabilidade, quando à hiperelasticidade se associa a dor.

- **Teste da gaveta anteroposterior (Figura 9.20):** avalia a translação anteroposterior da cabeça umeral, indicando a existência de hiperelasticidade ou instabilidade anterior e/ou posterior, especialmente do tipo atraumático. Observa-se que alguns ombros normais permitem uma translação posterior de mais da metade do diâmetro anteroposterior da glenoide, o que não se observa no sentido anterior.



**FIGURA 9.20** Teste da gaveta anteroposterior. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

- **Teste da apreensão (Figura 9.21):** produzindo-se um movimento de abdução, combinado com rotação externa do membro, repetindo o movimento que provoca luxação, o paciente manifestará apreensão pela dor ou pela sensação de que o ombro luxará anteriormente.



**FIGURA 9.21** Teste da apreensão.



- **Teste de recentragem (Figura 9.22):** Com o paciente em decúbito dorsal, membro superior em abdução e rotação externa, se faz uma força de impulsão da cabeça umeral no sentido anterior. Na existência da instabilidade, o paciente apresentará dor ou desconforto, que desaparecerá quando o examinador fizer o movimento em sentido contrário, “recentrando” a cabeça umeral na glenoide.



**FIGURA 9.22** Teste da recentragem, ou “relocation test”.

- **“Jerk test”, ou teste do ressalto posterior (Figura 9.23):** Usado para avaliação da instabilidade posterior, é realizado com o braço do paciente em abdução de 90 graus, com o examinador fazendo um movimento horizontal de adução e impulsão axial posterior, enquanto a escápula é estabilizada com a outra mão. Com isto, provoca-se a subluxação posterior da cabeça umeral e sua redução, se houver instabilidade posterior.

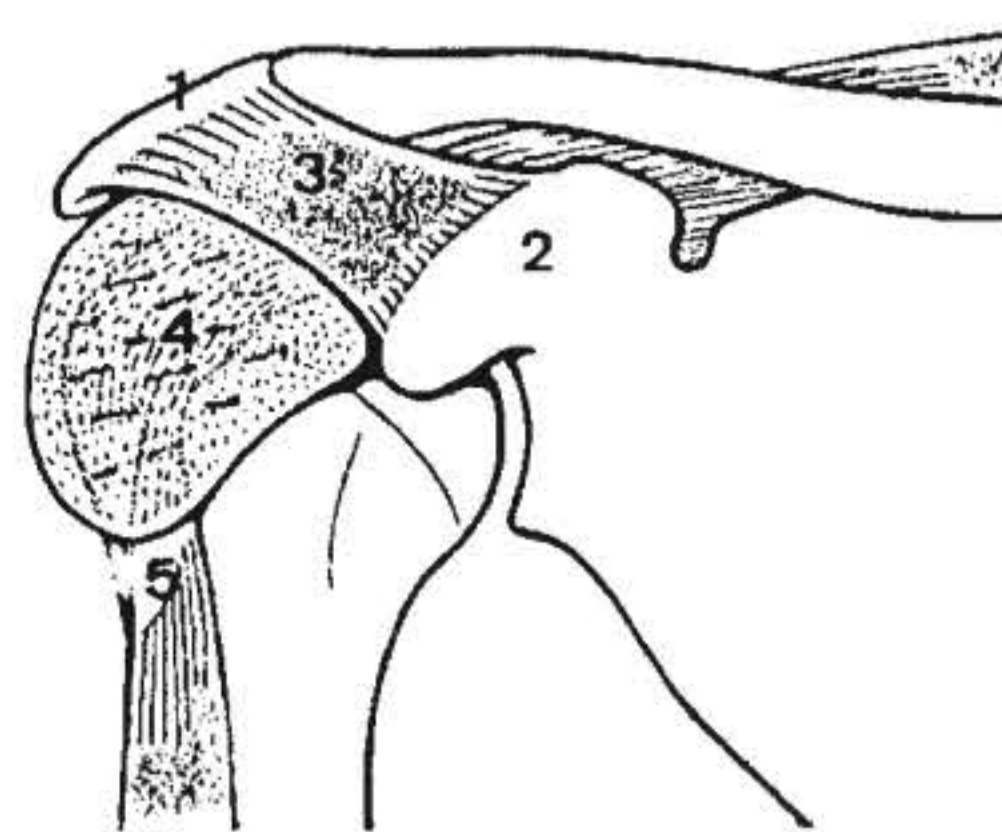


**FIGURA 9.23** “Jerk test”, ou teste do ressalto posterior.

#### FASES CLÍNICAS DA DOENÇA

Neer<sup>5,6</sup> descreveu as três fases clínicas da síndrome do impacto e as respectivas faixas etárias de maior incidência, além dos diagnósticos diferenciais mais importantes.

Assim, a Fase I ocorre tipicamente na faixa etária abaixo de 25 anos. Caracteristicamente, é um quadro de dor aguda que se segue a esforço prolongado ou exacerbado, no esporte ou no trabalho. É um quadro reversível. Ocorrem edema e hemorragia em nível da bolsa subacromial-subdeltoideana e tendões (Figura 9.24).

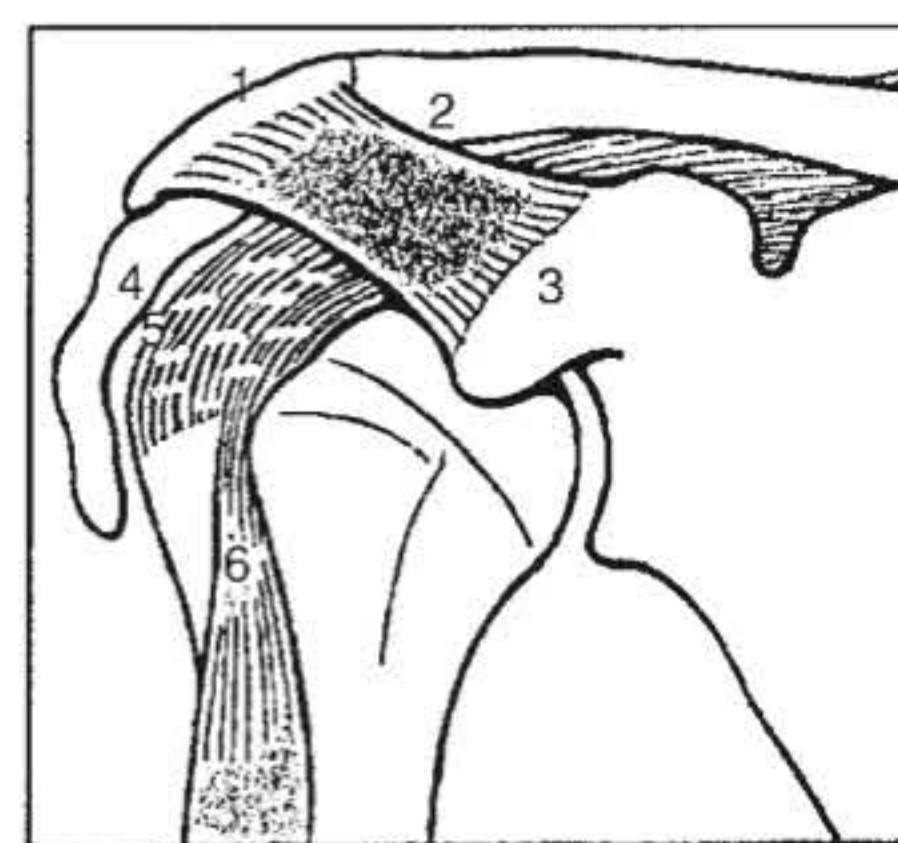


**FIGURA 9.24** Fase I da síndrome do impacto. 1. Acrômio. 2. Processo coracoide. 3. Ligamento coracoacromial. 4. Bolsa subacromial-subdeltoideana apresentando edema e hemorragia. 5. Tendão da cabeça longa do bíceps. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são a subluxação glenoumeral, artropatia acromioclavicular, tendinite calcária aguda e hérnia de disco cervical.

Um erro frequente é o diagnóstico de rotura completa e aguda dos tendões do manguito rotador, levando equivocadamente à indicação cirúrgica. Esta é uma fase de tratamento conservador apenas.

Na Fase II, observamos um processo inflamatório crônico, levando a um quadro de fibrose e espessamento da bolsa, além da tendinite (Figura 9.25).



**FIGURA 9.25** Fase II da síndrome do impacto. 1. Acrômio. 2. Ligamento coracoacromial. 3. Processo coracoide. 4. Bolsa subacromial-subdeltoideana com fibrose e espessamento. 5. Tendão do supraespal. 6. Tendão da cabeça longa do bíceps. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

Ocorre caracteristicamente entre os 25 e os 40 anos de idade e tem como diagnósticos diferenciais mais importantes a capsulite adesiva e a tendinite calcária na fase crônica. Os dados clínicos mais significativos são a dor crônica após atividades com elevação do membro superior; a dor na rotação interna, como ao vestir-se, por exemplo; e a dor noturna, especialmente no decúbito ipsilateral. Nesta fase também não há rotura completa do manguito rotador, mas poderá existir rotura parcial, cuja característica clínica é a dor sem perda real de força muscular. O déficit funcional causado pela dor pode levar ao erro diagnóstico de rotura do manguito. Neste caso, a realização do “Teste de Neer”, como descrito anteriormente, é de importância fundamental para a identificação clínica da integridade ou não dos tendões.

A radiografia simples não evidencia sinais específicos, mas sim alterações que possam estar relacionadas a fatores predisponentes



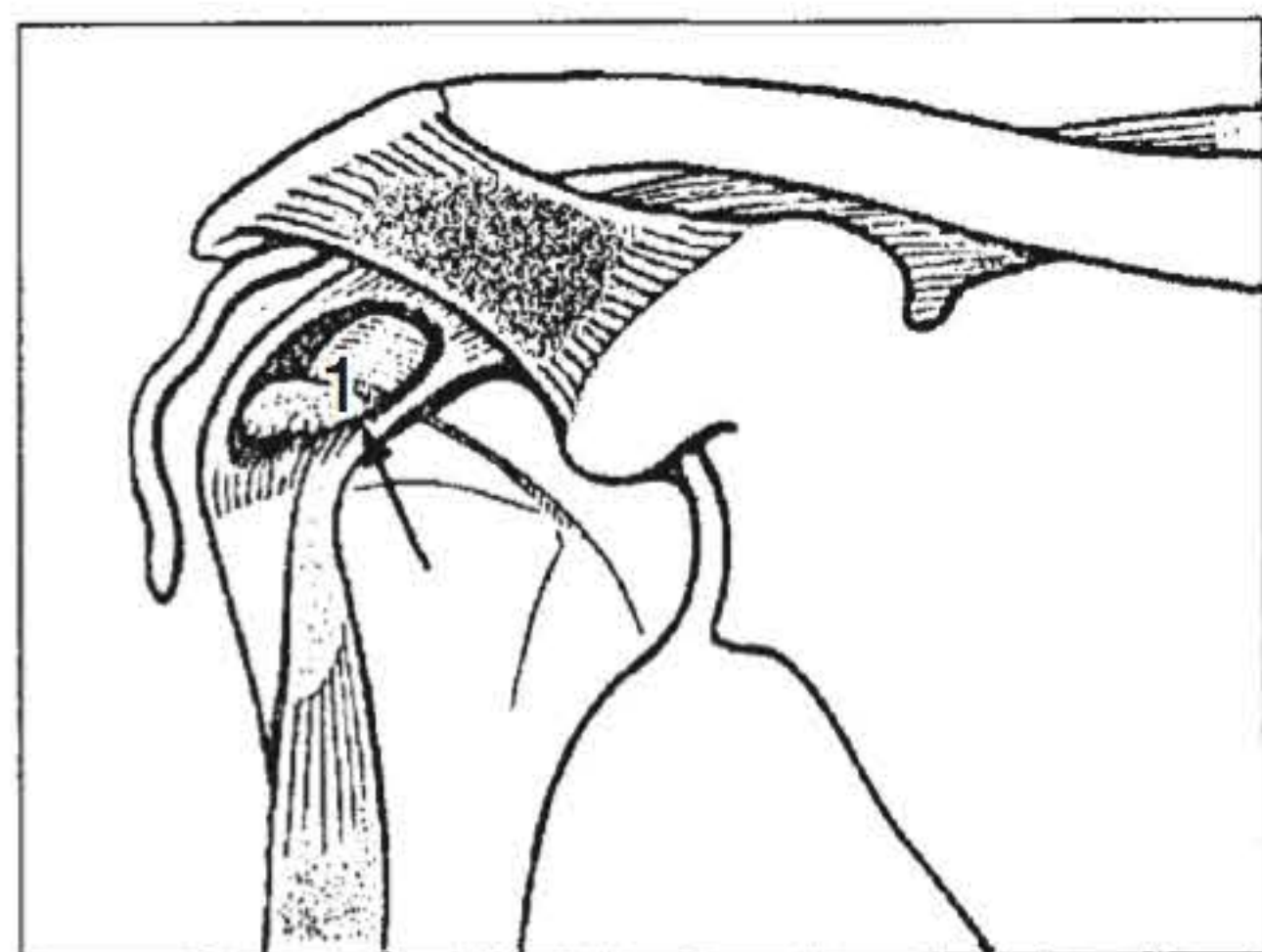
ou agravantes. A existência da imagem radiográfica de um esporão subacromial não implica necessariamente em diagnóstico da síndrome do impacto e muito menos é indicativo da necessidade do tratamento cirúrgico, equívoco que temos observado com grande frequência.

Deve-se lembrar que o quadro clínico pode se apresentar com radiografias simples, completamente normais, o que nos faz lembrar que a síndrome do “impacto” nem sempre é de causa mecânica, podendo haver apenas a patologia tecidual, intrínseca dos tendões.

O exame por ressonância magnética é de grande utilidade no diagnóstico das lesões do manguito rotador e na avaliação da qualidade tecidual das fibras musculares, na detecção da degeneração gordurosa que ocorre nas fibras musculares quando a lesão é antiga e com isto permitindo traçar-se um prognóstico cirúrgico através do exame por imagens. Especialmente a artroressonância magnética (artro RM) tem sido de valor na investigação de lesões labiais superiores associadas, as “*SLAP Lesions*”, de ocorrência mais frequente em atletas jovens e que constituem importante diagnóstico diferencial. Com esta técnica podemos identificar com mais segurança, também, as luxações e subluxações do tendão da cabeça longa do bíceps em nível do sulco intertubercular, uma entidade de difícil diagnóstico clínico. Tem grande valor quando se torna necessário diagnosticar a lesão labial de Bankart associada.

Na Fase III (Figura 9.26), encontramos a rotura completa de um ou mais tendões, e um quadro clínico de dor constante e perda da força de elevação do membro superior. Esta perda varia de discreta, perceptível apenas no exame dirigido, a intensa e com incapacidade de elevação ativa contra a força da gravidade.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são as radiculites cervicais, os neoplasmas, a fase I da síndrome de impacto com ombro pseudoparalítico e as neuropatias periféricas, principalmente do nervo suprascapular. Ocorrem mais frequentemente em pacientes com mais de 40 anos de idade. A crepitação subacromial é sinal clínico muito significativo, mas não exclusivo. Contudo, o teste de Jobe, que identifica a rotura do tendão supraespinal (90% dos casos), e o teste de Patte, específico para o diagnóstico de roturas do infraespinal (25% dos casos), são as principais características clínicas. Outros tendões podem estar rompidos e serem diagnosticados pelas manobras “*lift off test*”,



**FIGURA 9.26** Fase III da síndrome do impacto. (1) Tendão do músculo supraespinal rompido. (Reprodução autorizada por N. Walch.)

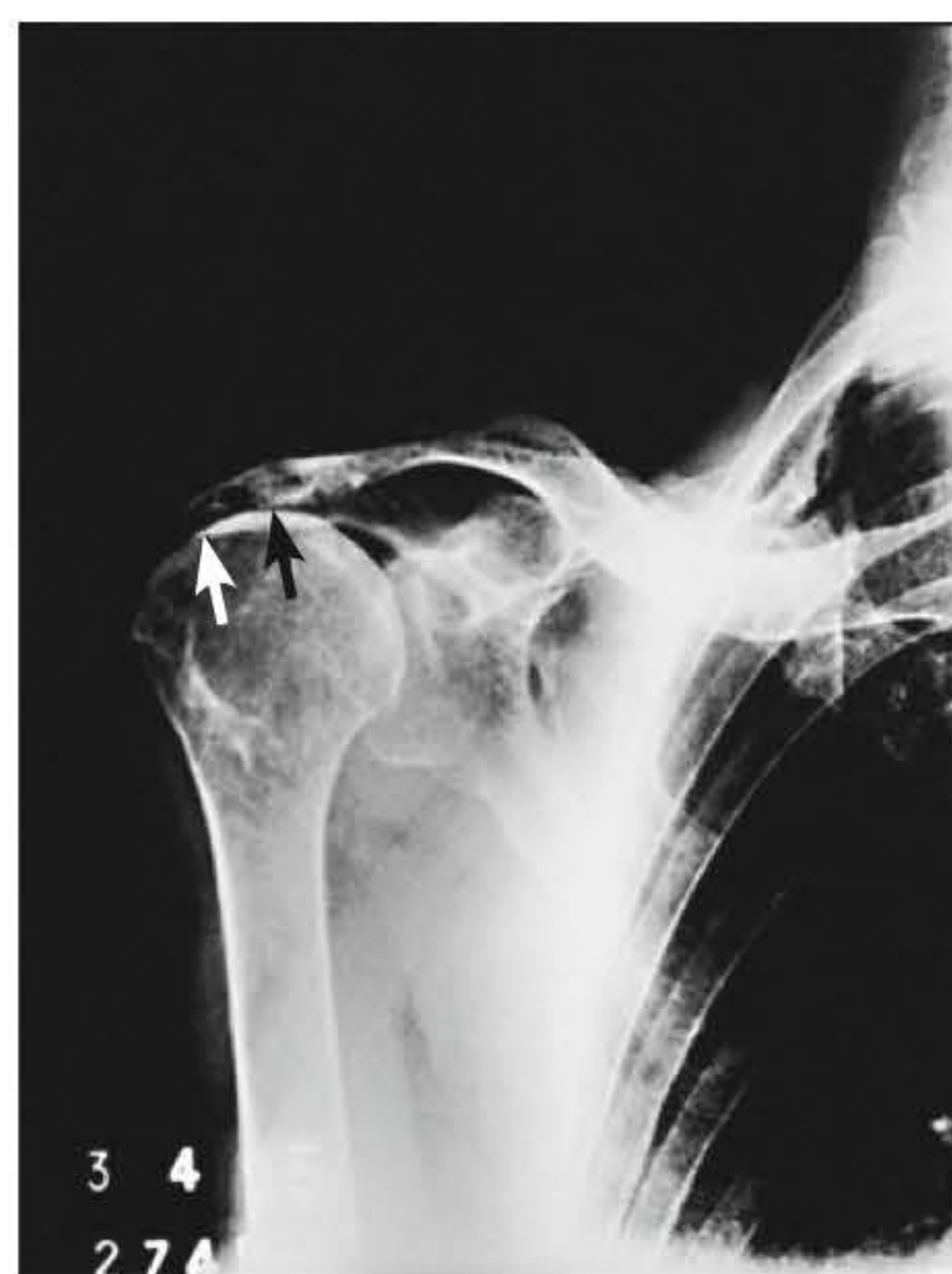
positiva para roturas do subescapular (24% dos casos) e retração distal do tendão da cabeça longa bicipital, que caracteriza a rotura deste tendão proximalmente (10% dos casos).<sup>5,7</sup>

Os achados radiográficos característicos são os cistos subcondrais, a esclerose óssea, esporões na borda acromial (Figura 9.27A) e o pinçamento do espaço subacromial, encontrado nas roturas extensas e antigas, caracterizado pela redução da distância normal entre a superfície da cabeça umeral e o acrômio (Figura 9.27B), que é de 7 mm no ombro normal.

O diagnóstico de certeza pode ser dado pela ressonância magnética (RM), ou pela artroressonância magnética (Artro RM) (Figuras 9.28A e B).



**FIGURA 9.27A** Grande esporão ósseo na borda anteroinferior do acrômio.



**FIGURA 9.27B** Pinçamento do espaço subacromial com redução da distância normal (7 mm) entre o acrômio e a cabeça umeral, indicando lesão maciça, antiga, do manguito rotador. Mau prognóstico para tratamento cirúrgico ou conservador.





**FIGURA 9.28A** Ressonância magnética do ombro direito (RM) evidenciando rotura completa e extensa do tendão supraespinal.



**FIGURA 9.28B** Artroressonância magnética do ombro direito (Arthro RM): rotura do tendão supraespinal, completa e com retração do coto tendíneo em nível da glenoide.

A ecografia<sup>16</sup> (Figuras 9.29A e B) também pode ser usada como exame complementar, mas tem menor índice de acerto diagnóstico nas lesões pequenas e médias.

Fica reservado ao exame físico a parte mais importante, porque esta é uma doença que deve ser encarada como de diagnóstico primariamente clínico.

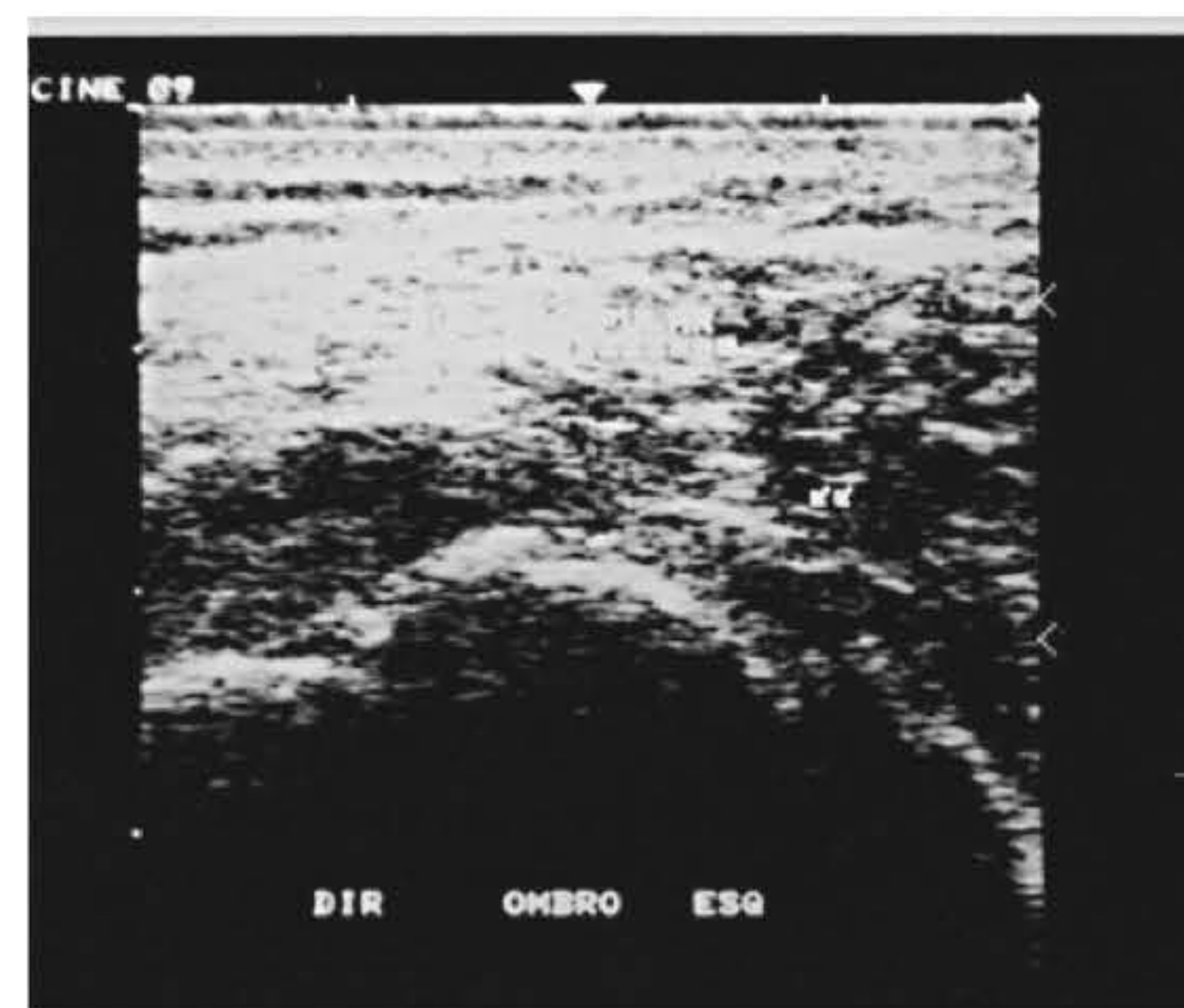
### DIAGNÓSTICO POR IMAGENS

As incidências radiográficas básicas são o ombro em anteroposterior (Figuras 9.27A e B), feito com o paciente posicionado preferencialmente de pé. Com o tubo de imagens dirigido em média 30 graus, no sentido podálico, é possível uma avaliação adequada da curvatura acromial. Toma-se inicialmente a incidência em Neutro, com o membro superior nesta posição de rotação, e em Rotações Medial e Lateral.

Em seguida, tomamos a incidência de Perfil Axilar Simples, que permitirá uma avaliação da estrutura acromial, diagnosticando-se, por exemplo, um “os acromial”, além de demonstrar a articulação acromioclavicular que, se clinicamente envolvida,



**FIGURA 9.29A** Ecografia normal. Definição de espessura e limites do manguito rotador.



**FIGURA 9.29B** Diagnóstico ecográfico da rotura do manguito rotador. Evidencia-se a perda da definição da espessura do tendão.

deverá ser abordada por incidência feita com o tubo de imagens inclinado a 10 graus no sentido cefálico (Zanca View).

A incidência de perfil específico da glenoide de Bernageau<sup>5</sup> permite a melhor visualização que se pode obter, em radiografias simples, de todo o contorno glenoideano. Por este motivo, é sempre realizada, especialmente na avaliação de atletas. O índice de diagnóstico das lesões ósseas da borda anteroinferior da glenoide (lesão de Bankart), com a utilização desta incidência, é de 95%.

A incidência em perfil lateral do acrômio, ou “Outlet view”, permite o dimensionamento da curvatura acromial e do esporão anteroinferior deste osso quando existente, além de diagnosticar as fraturas com desvios dos tubérculos e luxações.<sup>5</sup>

A ecografia (Figuras 9.29A e B) tem como virtude principal ser um método não invasivo. Depende, porém, da disponibilidade de equipamento (requer um transdutor de 7,5 MHz, no mínimo) e de haver um examinador de grande experiência (é um método examinador-dependente). Nestas circunstâncias, tem índices de acerto diagnóstico em torno de 95%, como a artrografia, principalmente para as lesões grandes



(3 cm a 5 cm de diâmetro) e extensas (acima de 5 cm). O autor tem manifestado preocupação com o excessivo número de casos em que não existe tendinite, mas o diagnóstico ecográfico faz referência à mesma ou ao termo “tendinose”. Isto tem enormes desdobramentos, principalmente em questões trabalhistas, quando um laudo médico pode ser usado como instrumento jurídico.

A artrotomografia computadorizada, como o nome indica, é uma tomografia realizada sobre uma articulação contendo contraste hidrossolúvel, sendo indicada para o diagnóstico das lesões do manguito rotador. Também é útil em caso de ombros com suspeita diagnóstica de instabilidade como causa da dor, se a radiografia simples, incluindo o perfil específico da glenoide, de Bernageau, não evidencia a lesão da borda anteroinferior da glenoide. Pessoalmente, preferimos a artroressonância magnética (artro RM) à artrotomografia.

## TRATAMENTO

A Fase I da síndrome do impacto é de tratamento exclusivamente conservador e baseado no uso de anti-inflamatórios não esteroides, aplicação local de bolsas de gelo por períodos de 30 minutos, intercalados com 30 minutos sem gelo, enquanto estiver presente a dor, além de repouso do membro em tipoia.

Por vezes, a Fase I apresenta-se com dor de grande intensidade, exigindo atitude emergencial. Cabe nestas circunstâncias o uso da infiltração de anestésico (lidocaína) associado a corticosteroide, no espaço subacromial. É importante ter cuidado para não infiltrar o tecido do tendão, que obviamente sofreria a ação indesejável do corticoide, podendo chegar à degeneração e rotura. Este risco leva a indicação de infiltrações a um máximo de três vezes ao ano, durante todo o tratamento.

A Fase II responde satisfatoriamente, em 70% dos casos, ao tratamento conservador, baseado no uso de anti-inflamatórios não esteroidais e fisioterapia.

O tratamento fisioterápico é, via de regra, prolongado, exigindo do paciente boa compreensão da evolução da doença, assim como sua participação durante as sessões e na repetição em domicílio.

Os pilares fundamentais da reabilitação do ombro são o respeito aos limites impostos pela dor e a realização de sessões curtas, mas repetidas. Nunca se pode perder de vista a possibilidade da ocorrência de capsulite adesiva. É uma resposta orgânica à agressão repetida que ocorre quando os preceitos básicos não são obedecidos.

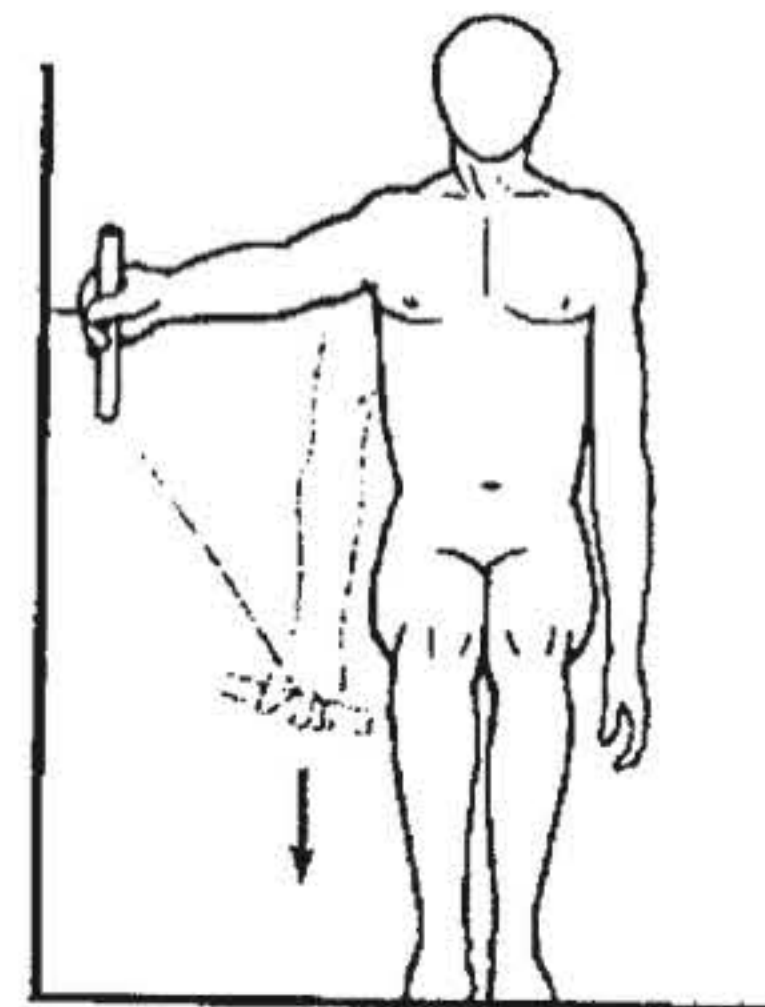
São objetivos da reabilitação, o alívio da dor com o uso de fisioterapia anti-inflamatória e analgésica, através da crioterapia, corrente diadinâmica ou TENS, ultrassom e ondas curtas. O fortalecimento dos músculos do manguito rotador (rotadores mediais e laterais) e dos adutores do ombro, além dos estabilizadores da escápula.

O tempo médio estipulado para o tratamento conservador é de três a seis meses.

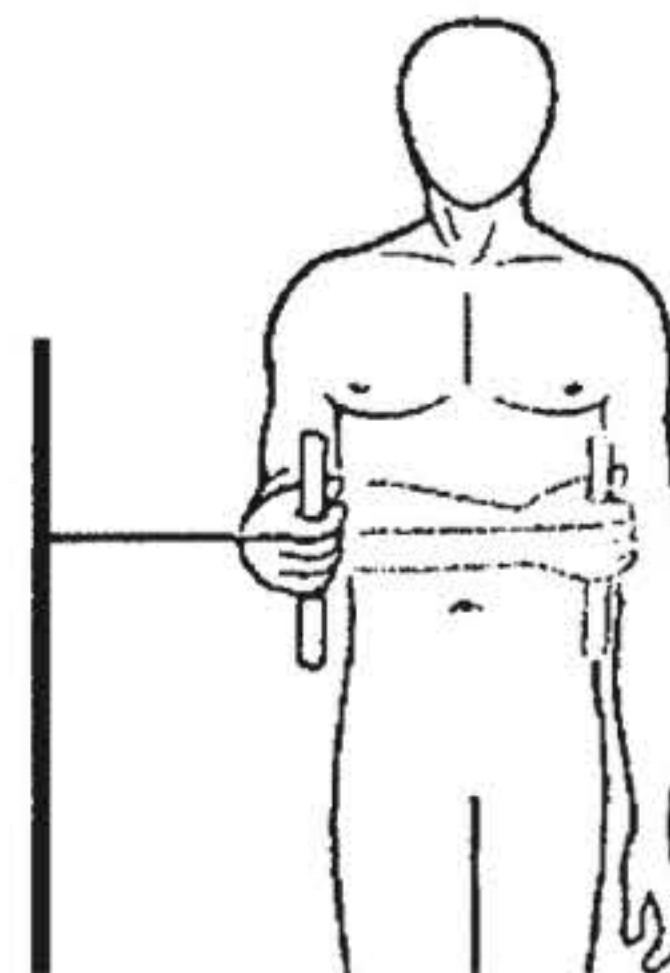
O reabilitador tem papel educativo de extrema importância, ensinando o paciente a realizar os exercícios no domicílio ao mesmo tempo realizando um trabalho de vigilância e apoio, com revisões periódicas. Os exercícios são simples e não exigem equipamentos sofisticados. Basta uma borracha,

de comprimento aproximado de 40 cm e 5 mm de diâmetro, amarrada a um pequeno bastão de apoio em cada extremo, e uma bolsa plástica com gelo. Outra opção é um sistema de roldanas (Figuras 9.30A, B e C).

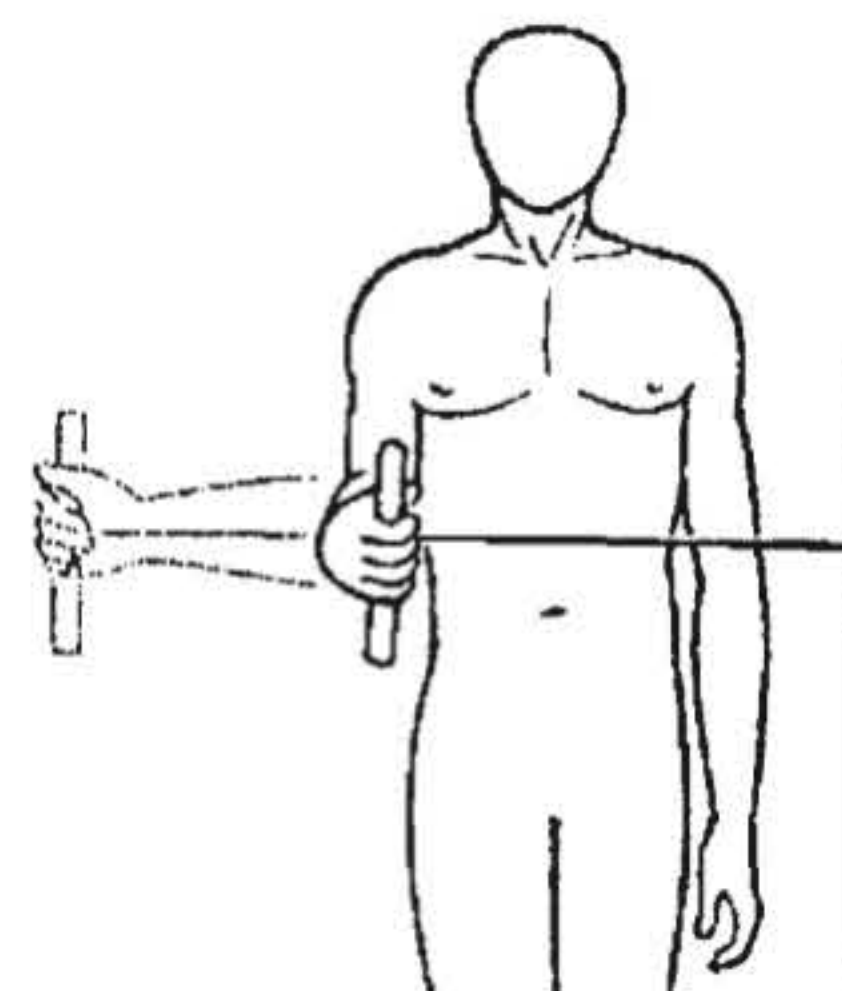
O tratamento cirúrgico consiste na regularização da borda acromial anteroinferior, com ressecção do esporão ósseo e do excesso de curvatura acromial inferior, ressecção de osteófitos acromioclaviculares e sinovectomia subacromial-subdeltoideana, obtendo-se a chamada “descompressão subacromial” do ombro. Evita-se a secção do ligamento coracoacromial.<sup>4-9</sup>



**FIGURA 9.30A** Fortalecimento dos adutores do ombro (redondo maior, grande dorsal, peitoral maior).



**FIGURA 9.30B** Fortalecimento dos rotadores mediais (subescapular, redondo maior).



**FIGURA 9.30C** Fortalecimento dos rotadores laterais (supraespinal, infraespinal, redondo menor). (Reprodução autorizada por N. Walch.)



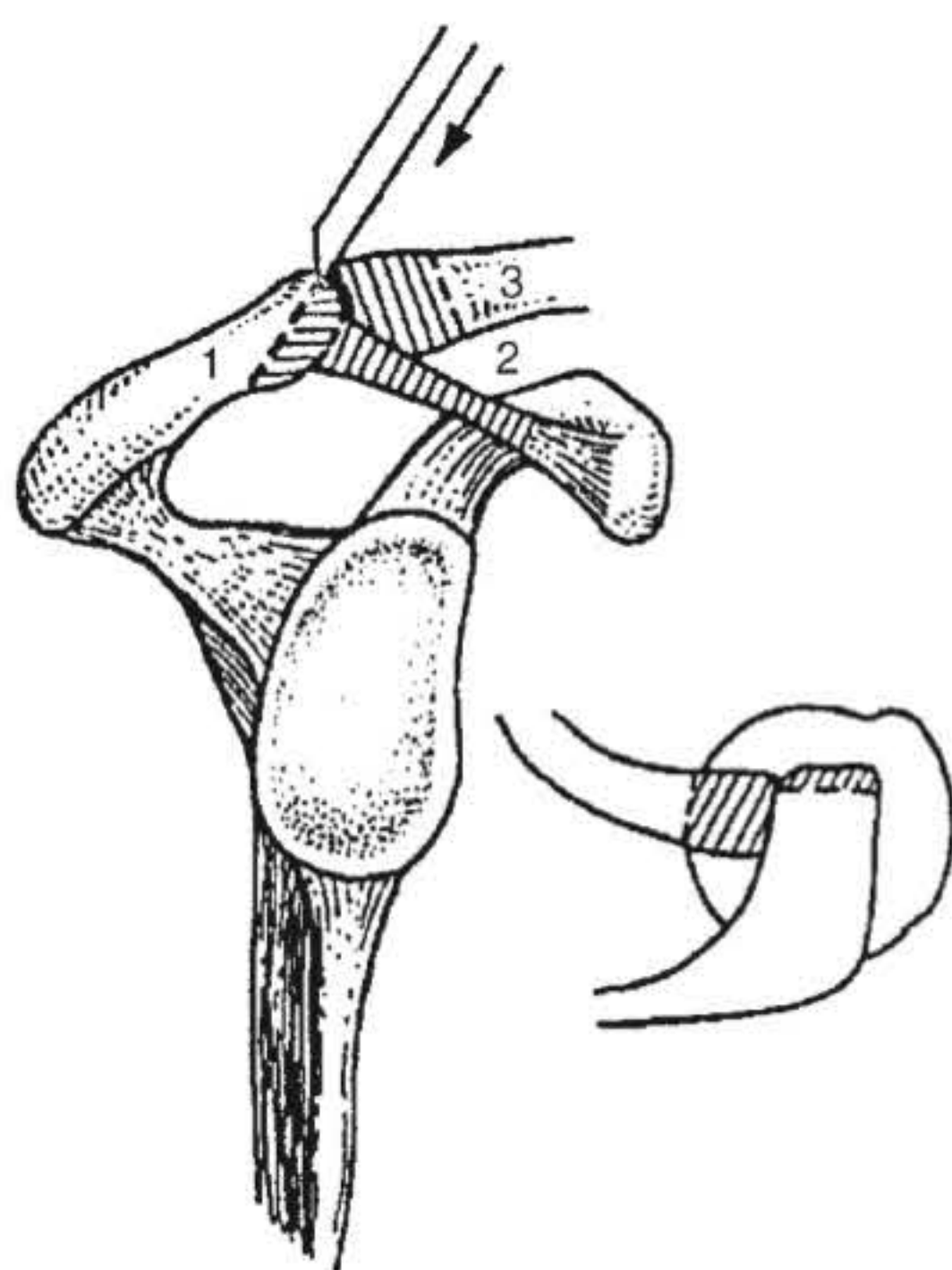
Este procedimento pode ser realizado pela técnica clássica, como descrito por Neer<sup>6-9</sup> em 1972 (Figura 9.31A). A técnica moderna, através de videoartroscopia, tem duas vantagens fundamentais:

- Pouca agressividade, poupando o músculo deltoide da lesão provocada pelo acesso cirúrgico clássico, com redução da dor, da morbidade pós-cirúrgica e do tempo de fisioterapia pós-operatória.
- Possibilidade de diagnóstico e tratamento de lesões associadas intra e extra-articulares glenoumerais, já que a visão espacial é muito maior e de melhor qualidade, não há sangramento e dinâmica e, dentro do espaço cirúrgico articular, filmamos todas as provas clínicas, com visão direta da participação de cada estrutura.

Cerca de 30% dos ombros operados para tratamento da síndrome do impacto apresentaram outras alterações articulares associadas, como sinovite inespecífica, nas quais realizamos também a sinovectomia articular artroscópica. Variados tipos de lesões labiais, corpos livres articulares e lesões parciais localizadas na superfície articular (inferior) do manguito rotador foram tratados pela mesma via e simultaneamente, na série de casos do autor.<sup>17,18</sup> É provável que tais ombros, se tratados pela via clássica aberta, teriam maus resultados cirúrgicos.

Levantamento feito pelo autor, numa série de 100 cirurgias realizadas entre março de 1990 e abril de 1995, constatou 90,2% de excelentes e bons resultados cirúrgicos, conforme o protocolo da UCLA (Universidade da Califórnia em Los Angeles).<sup>17</sup>

Aspecto da maior importância é que a cirurgia nunca deve ser posta como critério absoluto e muito menos urgente. Ela visa, sobretudo, a melhoria da qualidade de vida, buscando alívio da dor e melhora da função. A opção depende de fatores como a idade do paciente, se pratica esportes, sua atividade profissional e, muito importante, a sua motivação.



**FIGURA 9.31A** Acromioplastia do ombro. 1. Acrômio. 2. Ligamento coracoacromial. 3. Extremidade lateral da clavícula. A seta indica a posição do corte acromial (45 graus na borda anteroinferior). Havendo artrose acromioclavicular, faz-se a ressecção da extremidade lateral da clavícula (3).

Obviamente, se retirarmos os fatores agravantes da lesão tendínea, evitamos a evolução para uma forma de rotura dos tendões. Não podemos porém entender a cirurgia como de indicação profilática.

A Fase III caracteriza-se pela rotura completa do manguito rotador e, como tal, em princípio, precisa de tratamento cirúrgico. A indicação da cirurgia deve ser norteada, primeiramente, pela idade do paciente.

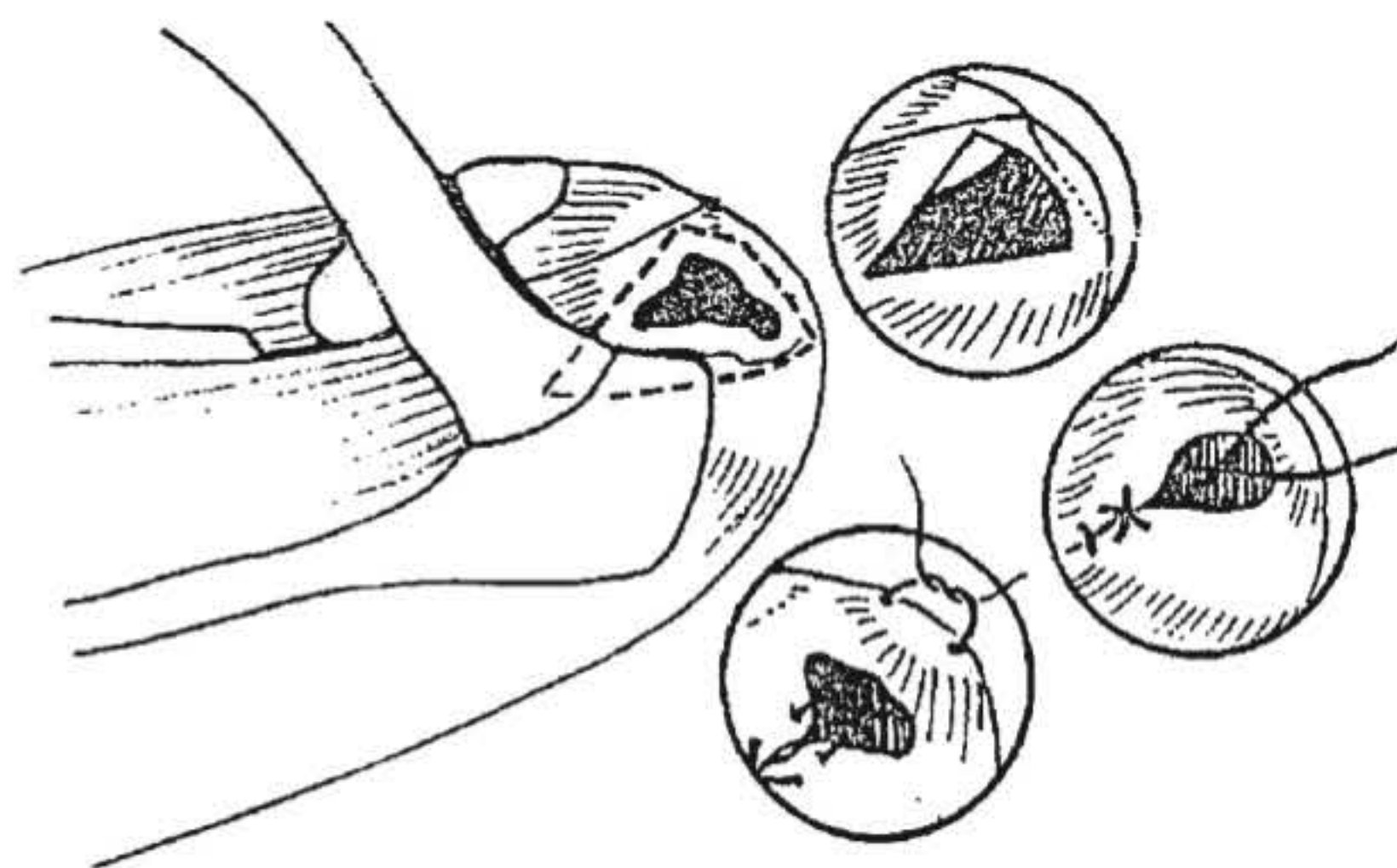
A opção é formal para pacientes com idades inferiores a 70 anos, pelo potencial de recuperação tecidual e pelo fato de estarem em plena atividade produtiva, sendo com frequência praticantes de atividades esportivas. Em pacientes com mais de 70 anos, a indicação cirúrgica é exceção, porque em geral não preenchem os três quesitos expostos, nem estão suficientemente motivados para um procedimento que demanda longo período de reabilitação pós-cirúrgica (3 a 6 meses).

No grupo etário entre 70 e 80 anos, a indicação é portanto relativa. A decisão deve partir de uma adequada avaliação do médico, e do próprio paciente, quanto à relação custo-benefício.

Em qualquer faixa etária, a realização prévia de mais de três infiltrações e a existência de atrofia muscular no infra e supraespinais (atrofia visível nas fossas supra e infraespinais da escápula) pioram sensivelmente o prognóstico cirúrgico. Observa-se também a tendência das lesões serem mais extensas à medida que a idade avança.

A cirurgia consta da descompressão subacromial (Figura 9.31A), com acromioplastia anteroinferior, como realizada para o tratamento da Fase II, acrescentando-se o tempo principal de reparação dos tendões e reinserção óssea dos mesmos (Figura 9.31B). Se existe participação da articulação acromioclavicular com artrose, diagnosticada na clínica e por imagens (RX, RM, CT), deve-se realizar simultaneamente a artroplastia de ressecção da mesma (Figura 9.31A). O pinçamento articular acromioclavicular é normal em pessoas com mais de 60 anos, geralmente assintomático e não deve ser diagnosticado ou tratado como artrose.

A reinserção dos tendões por videoartroscopia tem tido grande difusão, mas exige adequado treinamento e habilidade do cirurgião, além de condições materiais satisfatórias. Trata-se da técnica mais avançada em procedimentos artroscópicos do ombro e representa uma grande conquista, na medida em que preserva o músculo deltoide da mais grave complicação em



**FIGURA 9.31B** Reparação do tendão rompido do manguito rotador.



cirurgias abertas. A desinserção pós-cirúrgica do deltoide leva invariavelmente à incapacidade definitiva de elevar o membro superior.<sup>17,18</sup> Anteriormente realizada apenas para a síntese de lesões com menos de 3 cm de diâmetro, a experiência tem levado os cirurgiões mais habituados com o método a realizar o reparo em lesões extensas. Os resultados têm sido melhores que na técnica “aberta”.

Godinho e colaboradores, em estudo retrospectivo de avaliação da força muscular e da função do ombro, após reparo aberto do manguito rotador, chamam a atenção para o fato de que a recuperação de força após a cirurgia é baixa, com média de 58,5% da força do membro contralateral normal, enquanto Walch e Marechal<sup>4</sup> encontraram, em estudo semelhante realizado na França e usando a mesma metodologia de avaliação, um resultado extremamente próximo de recuperação pós-operatória de força: 58,2%.

A despeito dos níveis de recuperação da força, os graus de satisfação são altos (77,6% dos pacientes), o mesmo acontecendo com relação à recuperação funcional (88% dos ombros). Tais achados são de extrema importância quando colocamos para os pacientes as vantagens e limitações da cirurgia.

Levantamento feito pelo autor, em 65 cirurgias com reparo artroscópico do manguito rotador, realizadas no período entre 23/01/96 e 01/09/97, com seguimento mínimo de dois anos, mostrou que a força muscular média pós-operatória foi de 5,5 Kgf, contra a média de 6,5 Kgf no ombro não operado, ou seja, obtivemos um índice de recuperação média de 83,9% da força normal, contra 58,2% obtidos em cirurgias abertas.

O tratamento conservador fica reservado a pacientes que não apresentam bom prognóstico de recuperação pós-cirúrgica, como exposto anteriormente, e se baseia no fortalecimento dos músculos do manguito não envolvidos na lesão, além do deltoide, que a despeito da rotura do manguito, pode manter a função de elevação do membro superior até 90 graus. Nestes casos, a dor residual pode ser de pouca intensidade ou restrita a posições que os pacientes serão reeducados para evitar. Isso será possível principalmente porque esses pacientes não estarão no grupo de praticantes de esportes e são indivíduos aposentados ou que exercem atividades leves em geral.

Este programa conservador para lesões na Fase III é longo, geralmente superior a seis meses de duração e deve ser realizado no domicílio, após treinamento do paciente por um reabilitador experiente, que fará um acompanhamento periódico.

Nos casos de dor persistente, principalmente noturna, levando a um desgaste físico e psicológico, a indicação cirúrgica se faz presente e não visa à recuperação dos tendões rompidos, mas primariamente ao alívio da dor.

A melhor opção é pela videoartroscopia cirúrgica, com a qual realizamos o desbridamento dos tendões rompidos, a tenotomia do tendão da cabeça longa do bíceps, que geralmente se encontra muito degenerada, além da sinovectomia. Por vezes, também realizamos a acromioplastia. Apesar do alívio na dor, a cirurgia pela via aberta, clássica, tem o risco de levar a maior impotência funcional pois implica na agressão cirúrgica ao deltoide, que é a estrutura motora mais nobre ainda íntegra. Este desbridamento, por via artroscópica, tem apresentado resultados muitas vezes surpreendentes, com alívio da dor e uma recuperação funcional muito satisfatória.

## PROFILAXIA E PROGNÓSTICO

A reeducação do paciente portador da síndrome do impacto é de fundamental importância em qualquer das fases em que se apresente a doença, com tratamento cirúrgico ou não, e isso se deve à conjugação de vários fatores: a predisposição anatômica dada pela forma acromial e espessura do ligamento coracoa-cromial, o envelhecimento biológico, ou as demais alterações anatômicas citadas na epidemiologia, além da predisposição tecidual existente. Essa reeducação visa a impedir a realização de trabalhos e/ou a prática esportiva que exija o posicionamento do membro superior em elevação anterior acima do nível dos ombros. É necessária então a readaptação profissional ou, com mais frequência e facilidade, a mudança de hábitos esportivos. O prognóstico de cada uma das fases foi exposto. Os índices de bons resultados cirúrgicos são geralmente satisfatórios naqueles pacientes portadores das roturas traumáticas, de faixa etária abaixo de 70 anos e que apresentam roturas isoladas do supra-espal.

Faixas etárias mais altas, lesões associadas de mais de um tendão, lesão associada do tendão da cabeça longa do músculo bíceps, numerosas infiltrações prévias, atrofia muscular crônica com degeneração gordurosa das fibras musculares e falta de motivação sinalizam na direção do mau prognóstico cirúrgico.

## TENDINITE CALCÁRIA

Esta é uma entidade caracterizada por um tríptico polimorfismo: clínico, radiográfico e evolutivo.

### POLIMORFISMO CLÍNICO

Acomete classicamente mulheres entre 30 e 40 anos, coincidentemente uma idade em que a doença degenerativa do manguito rotador é excepcional. É rara após os 70 anos e mais rara ainda é sua ocorrência em concomitância com a rotura do manguito rotador. Pode ser totalmente assintomática, como vemos com frequência nos ombros contralaterais de pacientes tratados. Pode cursar com episódios inflamatórios agudos de repetição ou evoluir para uma forma dolorosa crônica. Por fim, pode ser responsável por crises hiperálgicas agudas, exigindo tratamento médico de urgência.

Obviamente as indicações terapêuticas e, sobretudo, os resultados obtidos, serão bem diferentes em cada uma dessas formas.

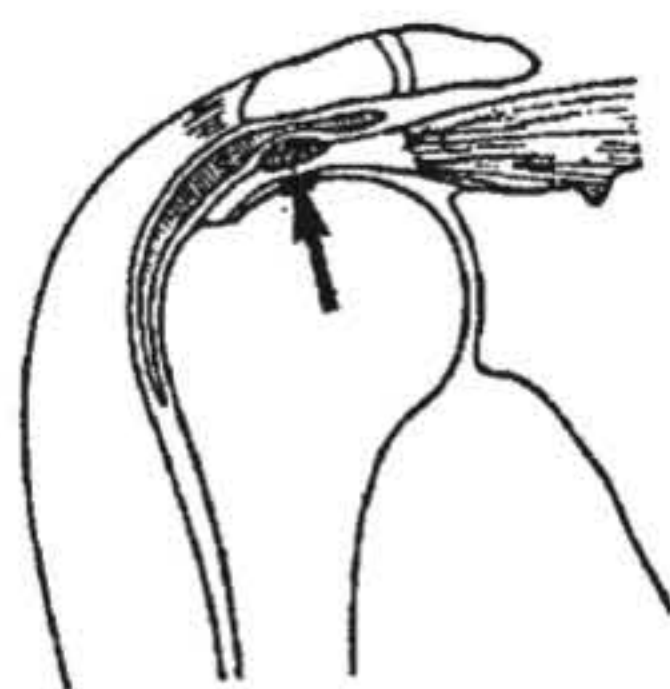
### POLIMORFISMO RADIOGRÁFICO

Esquemáticamente, podemos distinguir duas fases extremas:

- A calcificação tendinosa (Figura 9.32A), verdadeiro “abscesso” de aspecto radiográfico homogêneo, que apresenta consistência “de pasta de dente”. A noção mais importante que se deve ter é que o tendão subjacente é completamente normal nesta forma, razão pela qual é mais lógico falar-se em “calcificação tendinosa” e não em “tendinite calcificante”.

Não se pode falar aqui em “síndrome do impacto”, embora exista indiretamente uma forma de conflito subacromial,





**FIGURA 9.32A** Calcificação tendinosa. Formação de um verdadeiro abscesso cálcico sobre o tendão normal.

devido ao espessamento do tendão, secundário ao processo inflamatório crônico, mas com etiopatogenia diferente.

Apresenta boa resposta ao tratamento conservador e, nos poucos casos de indicação cirúrgica, a resposta pós-operatória é frequentemente satisfatória.

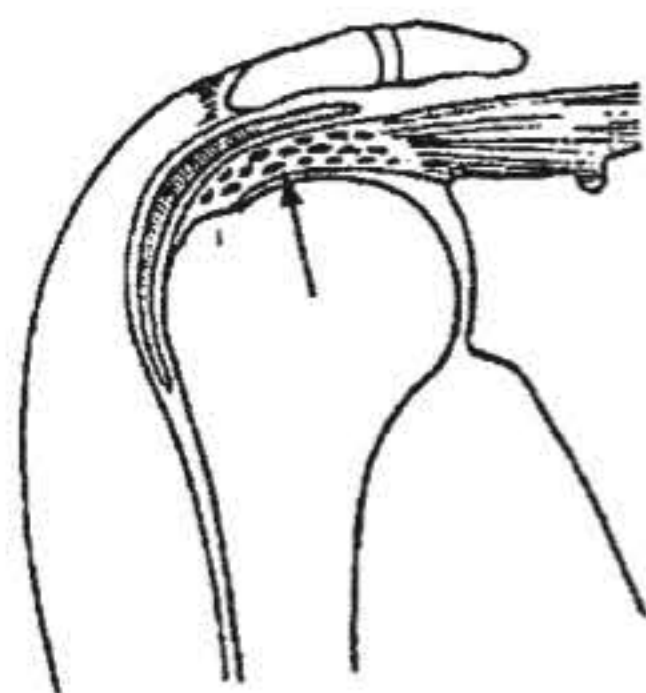
Por vezes as calcificações ocorrem bilateralmente ou são poliarticulares e, por isso, denominadas “doença das calcificações múltiplas”.

- A tendinite calcificante (Figura 9.32B), por outro lado, caracteriza-se por verdadeira infiltração cálcica do tendão, mais ou menos extensa e sem homogeneidade no plano radiográfico.

À intervenção cirúrgica, o tendão encontra-se geralmente muito alterado (“tendinite calcificante”) e a calcificação tem consistência dura, de giz, exigindo na sua exérese a ressecção de parte do tendão.

Nesse caso, temos uma verdadeira patologia tendinosa, também diferente da “síndrome do impacto” na sua etiopatogenia e na sua evolução, e é muito raro encontrarem-se roturas completas ou mesmo parciais do tendão.

Entre esses dois extremos radiográficos, todas as formas intermediárias podem ser encontradas, tornando a interpretação por vezes delicada e justificando uma individualização dessa entidade mais uma vez.



**FIGURA 9.32B** Tendinite calcificante. Tendão doente, infiltrado pela calcificação.

## POLIMORFISMO EVOLUTIVO

Essa característica se traduz no fato de que alguns casos são imutáveis, enquanto outros desaparecem completamente algumas semanas após as crises hiperálgicas, bastante típicas.

## TRATAMENTO

Todas as formas devem ser encaradas primariamente como de tratamento conservador, já que há resposta satisfatória global em 80% dos casos. Não há lugar para cirurgia de urgência. São

fundamentos básicos o uso de crioterapia e o repouso em tipoia, com os casos subagudos e crônicos exigindo o uso de ultrassom e correntes analgésicas do tipo TENS, ou corrente diadinâmica, até o desaparecimento dos sintomas. O uso de anti-inflamatórios por via sistêmica também deve ser instituído.

Nos casos em que se repetem vários episódios agudos em um período evolutivo de um ano, ou em casos de dor importante com limitação da função, a despeito de um tratamento conservador bem conduzido em um período de três a seis meses, indicamos o tratamento cirúrgico por via videoartroscópica.<sup>19</sup>

## CAPSULITE ADESIVA (OMBRO CONGELADO)

É a síndrome clínica caracterizada por dor e restrição, ativa e passiva, das amplitudes de movimentos glenoumerais nas três posições fundamentais – elevação anterior, rotação medial e rotação lateral – sem que nenhuma causa do tipo bloqueio mecânico possa explicá-la.<sup>20</sup>

Codman descreveu a doença como “difícil de definir, difícil de tratar e difícil de explicar... do ponto de vista da patologia”. Neviaser concluiu que a patologia essencial no ombro congelado era o espessamento e contratura da cápsula articular do ombro. McLaughlin enfatizou as muito diferentes causas de ombro congelado e a necessidade de tratar-se a causa primária.

Sabemos que existem casos que cursam como formas primárias, enquanto outras são secundárias a um trauma ou doença, seja do próprio ombro ou sistêmica.

Coventry teoriza que nesta doença há uma combinação de três fatores: dor no ombro, um período de desuso e um perfil constitucional e emocional peculiar. O mesmo autor reconhece a doença como uma forma de distrofia simpático-reflexa. Meulengracht e Schwartz constataram uma associação entre ombro congelado e contratura de Dupuytren, em 18% dos casos estudados.

Observa-se que muitas doenças ocorrem em concomitância com a capsulite adesiva: tireoidopatias, diabetes, doenças autoimunes, doenças degenerativas da coluna cervical, doenças intratorácicas (pneumopatia, infarto agudo do miocárdio), doenças neurológicas (TCE, AVC, tumores, epilepsia), doenças psiquiátricas etc.<sup>20</sup>

Na experiência do autor,<sup>20</sup> os casos primários são mais frequentes que os secundários e têm melhor prognóstico. Entre os pacientes portadores de doenças sistêmicas, os diabéticos são os mais frequentes, os insulínodos dependentes sendo de difícil e longo tratamento. Os pacientes usuários de fenobarbital constituem outro grande contingente.

Em síntese, a capsulite adesiva pode instalar-se como entidade única (forma primária) ou de maneira oportunista, sobre qualquer doença que leve à dor no ombro (forma secundária), traumática ou não.

Reconhecemos três fases distintas na história natural da doença.<sup>20</sup> Uma primeira fase, de curva ascendente e com duração média de três a quatro meses, na qual a dor é intensa, constante, independente da posição, agrava-se com movimentos e é acompanhada da perda rápida das amplitudes dos movimentos. Uma segunda fase, na qual os fenômenos dolorosos espontâneos cedem lugar à dor noturna, à mobilização forçada ou aos movimentos “reflexos”, persistindo a rigidez articular. Tem uma evolução média de sete a dez meses do início da doença. É na segunda fase



que ocorrem com frequência os erros diagnósticos, porque todos os sinais clínicos que indicam a síndrome do impacto são positivos (Neer, Hawkins, Yocum, Jobe...). O diagnóstico diferencial é extremamente simples, bastando testar a mobilidade passiva glenoumeral nas três amplitudes para ver que todas estão limitadas. Não é necessário haver rigidez completa do ombro, mas uma limitação de movimentos em todas as direções. A terceira fase caracteriza-se pelo “descongelamento” do ombro, e o que chama a atenção é o pouco significado da dor e a progressiva recuperação das amplitudes dos movimentos, até a recuperação final, que vai dos 12 aos 24 meses a partir do início.

“Descongelado” o ombro e obtida a recuperação das amplitudes dos movimentos, procuramos então a causa básica sobre a qual se instalou a capsulite adesiva. Se persistirem os sinais clínicos da doença do manguito rotador ou outra doença articular, será programado o seu tratamento, principalmente se houver necessidade de cirurgia.

## TRATAMENTO

A evolução natural da capsulite adesiva é para a cura, independentemente do tratamento. A filosofia do tratamento é dar maior conforto ao paciente e fazer encurtar os períodos de evolução de cada fase.

Temos tido grande êxito no alívio da dor, especialmente na primeira fase, de dor constante, com o uso intramuscular dos compostos de vitamina B e dexametasona, administrando-se 1 dose a cada três ou cinco dias, de acordo com a intensidade da dor, num total de 6 doses.

Esse protocolo faz parte da experiência e observação pessoais do autor,<sup>20</sup> que encontrou excelente nível de respostas no tratamento da dor inicial. Acreditamos que o envolvimento neurológico na fisiopatologia seja a explicação para a boa resposta terapêutica. Associamos o uso de anti-inflamatórios não hormonais na continuidade do tratamento.

Nos pacientes diabéticos, como é contraindicado o uso de compostos com corticosteroide, lançamos mão de outra opção para o tratamento da dor – os bloqueios anestésicos do nervo suprascapular. Este é responsável pela inervação sensitiva da cápsula articular do ombro e o seu bloqueio leva à analgesia, facilitando o trabalho de reabilitação. A frequência é de 1 infiltração de 10 mL de marcaína 0,5% por semana, num total de 10 infiltrações. A distensão hídrica da cápsula<sup>21</sup> é método clássico de tratamento que consideramos como opção secundária, se não há resposta adequada aos bloqueios do nervo suprascapular.

A fisioterapia tem papel importante na orientação e condução do tratamento.<sup>20</sup> O programa de reabilitação física se baseia na recuperação dos movimentos, com exercícios passivos e autopassivos, dentro de amplitudes que não agredam o ombro. Impõe-se o mais absoluto cuidado de recuperar, dentro dos limites impostos pela dor, com uso simultâneo de terapia analgésica e anti-inflamatória (crioterapia, ultrassom, tens, corrente diadinâmica) e hidroterapia em piscina. É absolutamente contraindicado qualquer trabalho de fortalecimento muscular no tratamento da capsulite, pois levará a um esforço que agride o ombro. Infelizmente, tal conduta tem sido adotada com frequência, devido ao diagnóstico equivocado de síndrome do impacto e à inobservância do diagnóstico e tratamento diferentes.

A possibilidade do uso da artroscopia cirúrgica tem sido defendida, com resultados promissores na recuperação dos movimentos, mas só é indicada na segunda fase. Temos utilizado esta técnica, indicando-a quando não estejam ocorrendo ganhos de ADM, após um período mínimo de cinco meses de tratamento. Observamos que a sinovectomia, capsulotomia anterior e posterior, aliada à secção do ligamento coracoumeral e parte articular do tendão subescapular, proporcionam uma aceleração na recuperação do ombro.

Reafirmamos que o tratamento cirúrgico só deve ser indicado na segunda fase (dor e grande restrição das amplitudes dos movimentos), seguindo-se um programa intensivo de reabilitação, visando à manutenção dos ganhos de ADM obtidos na cirurgia. O protocolo pós-cirúrgico é cumprido com o paciente internado por um período de dois a três dias inicialmente e após, em tratamento ambulatorial, também de forma intensiva, em duas sessões por dia.

## DISTÚRBIOS DO TENDÃO DA CABEÇA LONGA DO BÍCEPS

As tendinites são certamente as doenças mais frequentes e ocorrem em duas possibilidades diferentes – com e sem rotura do manguito rotador. As características semiológicas da tendinite bicipital, em particular a clássica irradiação da dor para a face anterior do braço, são muito vagas e inespecíficas.

Na ausência da rotura do manguito, observamos três sedes importantes da lesão:

- As lesões na zona de inserção no lábio superior (*SLAP Lesions*), características do atleta arremessador.
- As tendinites intra-articulares, particularmente situadas na entrada do sulco intertubercular, onde às vezes a existência de um osteófito é a causa da doença.
- As tendinites situadas dentro do sulco intertubercular, as quais podem ser causadas por processo irritativo mecânico ou reumatoide, pelo contato em uma zona de pseudoartrose do tubérculo menor, ou pelo estreitamento do sulco por uma ponte óssea recobrimo totalmente o tendão.

As tendinites com roturas do manguito caracterizam-se por uma lesão progressiva do ligamento coracoumeral, com isso expondo o tendão bicipital ao conflito subacromial da síndrome de impacto.

As luxações do tendão da cabeça longa do bíceps, sobre cuja frequência existem numerosas controvérsias, ocorrem geralmente associadas à rotura do manguito rotador. São de difícil diagnóstico clínico e devem ser investigadas nas cirurgias do ombro, pois o seu não reconhecimento implicará na persistência da incapacidade, mesmo após a cirurgia de reparo ou descompressão do manguito rotador.

Nas roturas do tendão da cabeça longa do bíceps, o sinal clínico de formação de um “bolo” (“Sinal do Popeye”) muscular é o único realmente inquestionável. A perda de força de flexão do cotovelo é observada apenas na fase aguda, ocorrendo uma força suplementar, compensatória, realizada pelos músculos braquial anterior e supinador longo.



## TRATAMENTO

Se não existem sinais indicadores de uma síndrome do impacto antiga associada à rotura do bíceps, é necessário prescrever-se um programa de fortalecimento para preveni-la já que, nesta circunstância, o ombro perde um depressor da cabeça umeral.

Na inexistência da lesão do manguito, não há indicação cirúrgica em princípio, mas sim de tratamento conservador, com reeducação e fortalecimento dos rotadores mediais e laterais, estabilizadores da escápula e adutores (depressores da cabeça umeral).

Quando o exame clínico e por artro RM demonstrarem uma degeneração importante (50% da espessura) no tendão bicipital, realiza-se uma artroscopia através da qual se procede à tenotomia do tendão, se confirmada a lesão.

As vantagens da tenodese bicipital estão muito ligadas ao aspecto estético e não ao funcional. É curioso observar-se que a deformação causada pela migração distal do bíceps ("Braço de Popeye") é mais frequente no homem do que na mulher.

Existem várias técnicas de tenodese bicipital, com ou sem implantes. Este autor desenvolveu uma técnica artroscópica pessoal de execução fácil e barata, contrapondo-se aos altos custos dos procedimentos também artroscópicos, porém com uso de implantes.<sup>22</sup>

## DOENÇAS DEGENERATIVAS ARTICULARES

### OSTEOARTROSE GLENOUMERAL

Esta é uma doença que se confunde frequentemente com a lesão do manguito rotador, devido à dor, agravada principalmente durante a noite e acompanhada de limitação de movimentos, mas, ao contrário da primeira, os movimentos passivos estão também limitados, principalmente nas fases mais avançadas. Outra doença com quadro muito semelhante é a capsulite adesiva, que, além do quadro algico, traz limitação de movimentos passivos. A crepitação articular, característica da osteoartrose, e a radiografia definirão o diagnóstico.

Os sinais radiográficos são aqueles que identificam a osteoartrose em qualquer articulação: pinçamento do espaço articular, esclerose subcondral, osteófitos marginais e alterações císticas no osso subcondral.

Algumas alterações articulares encontradas são: a distensão da cápsula devido ao aumento de diâmetro da cabeça umeral e do líquido sinovial, corpos livres osteocondrais e hipertrofia da bolsa subescapular. É infrequente a associação com a rotura do manguito rotador (apenas em 5% dos casos).

Meachim,<sup>23</sup> num estudo em cadáveres, encontrou que as alterações eram frequentemente bilaterais, mais frequentes em mulheres, e que havia pouca evidência que sustentasse a tese de que esta é uma doença profissional.

O tratamento conservador – indicado nas fases iniciais do desenvolvimento da doença – é constituído basicamente no uso de anti-inflamatórios não hormonais e fisioterapia antiálgica, com trabalho de manutenção das amplitudes dos movimentos.

A opção cirúrgica para as fases avançadas é a artroplastia, parcial ou total, dependendo do grau de degeneração das superfícies articulares da glenoide e cabeça do úmero.

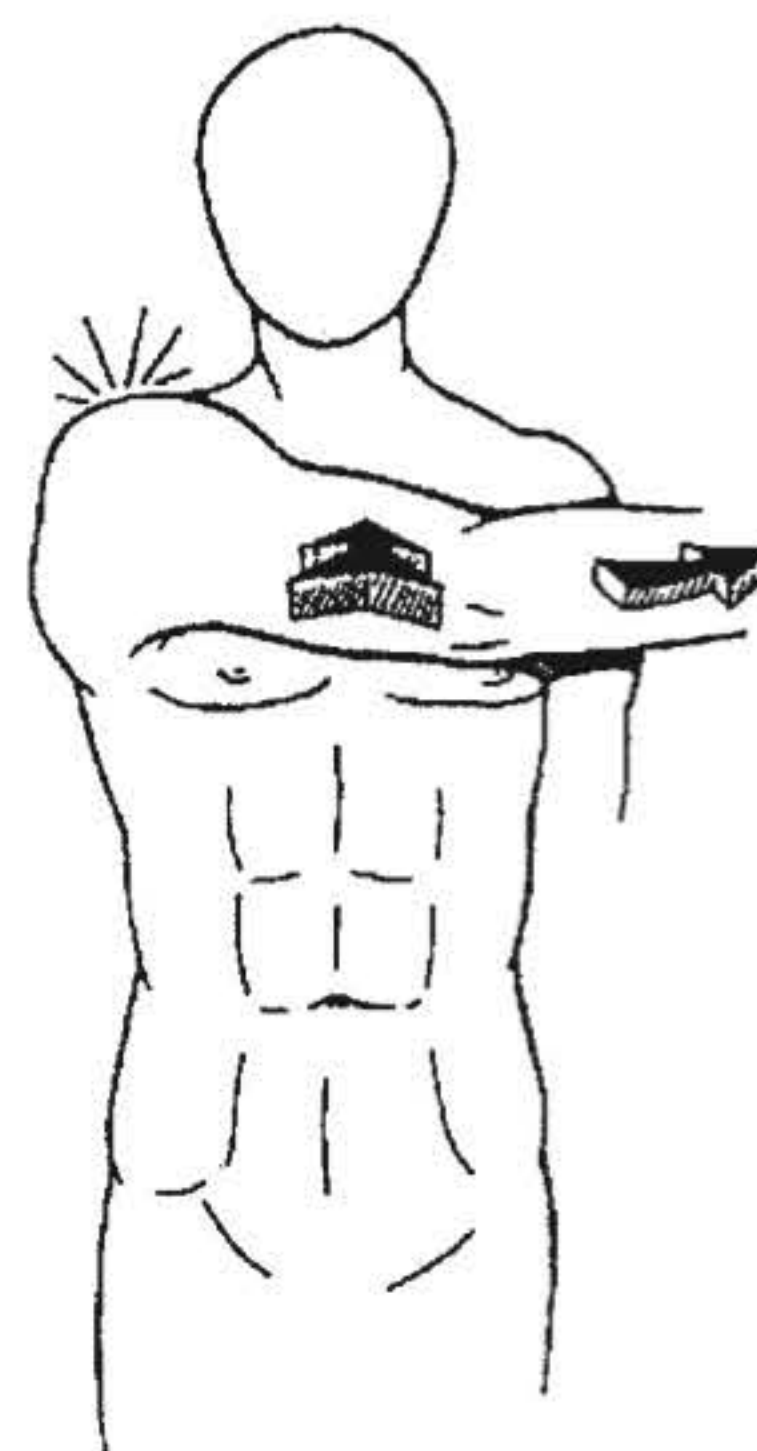
Em casos moderados, especialmente quando existem grandes osteófitos marginais e bloqueio dos movimentos devidos aos

mesmos, mas há boa preservação do espaço articular (maior ou igual a 2 mm), a artroscopia cirúrgica tem apresentado bons resultados na redução da dor e aumento das amplitudes dos movimentos. Trata-se de uma opção intermediária, que pode adiar a realização da prótese para uma idade mais avançada do paciente.<sup>24</sup>

### ARTROSE ACROMIOCLAVICULAR

A articulação acromioclavicular é particularmente exposta aos traumatismos responsáveis por luxações e subluxações, mas também aos microtraumatismos que podem levar ao desenvolvimento de uma artropatia. A dor aparece progressivamente, durante uma competição esportiva ou na intensificação dos esforços, tem localização na articulação acromioclavicular e irradia-se às vezes para o músculo deltoide ou para o trapézio. Progressivamente, a dor se acentua, levando o indivíduo a suspender ou limitar as atividades esportivas.

Ao exame físico, podemos reproduzir a dor realizando a adução horizontal forçada do membro superior correspondente, o *cross chest test* (Figura 9.33). No restante, o exame é habitualmente negativo, com amplitudes de movimentos ativos normais.

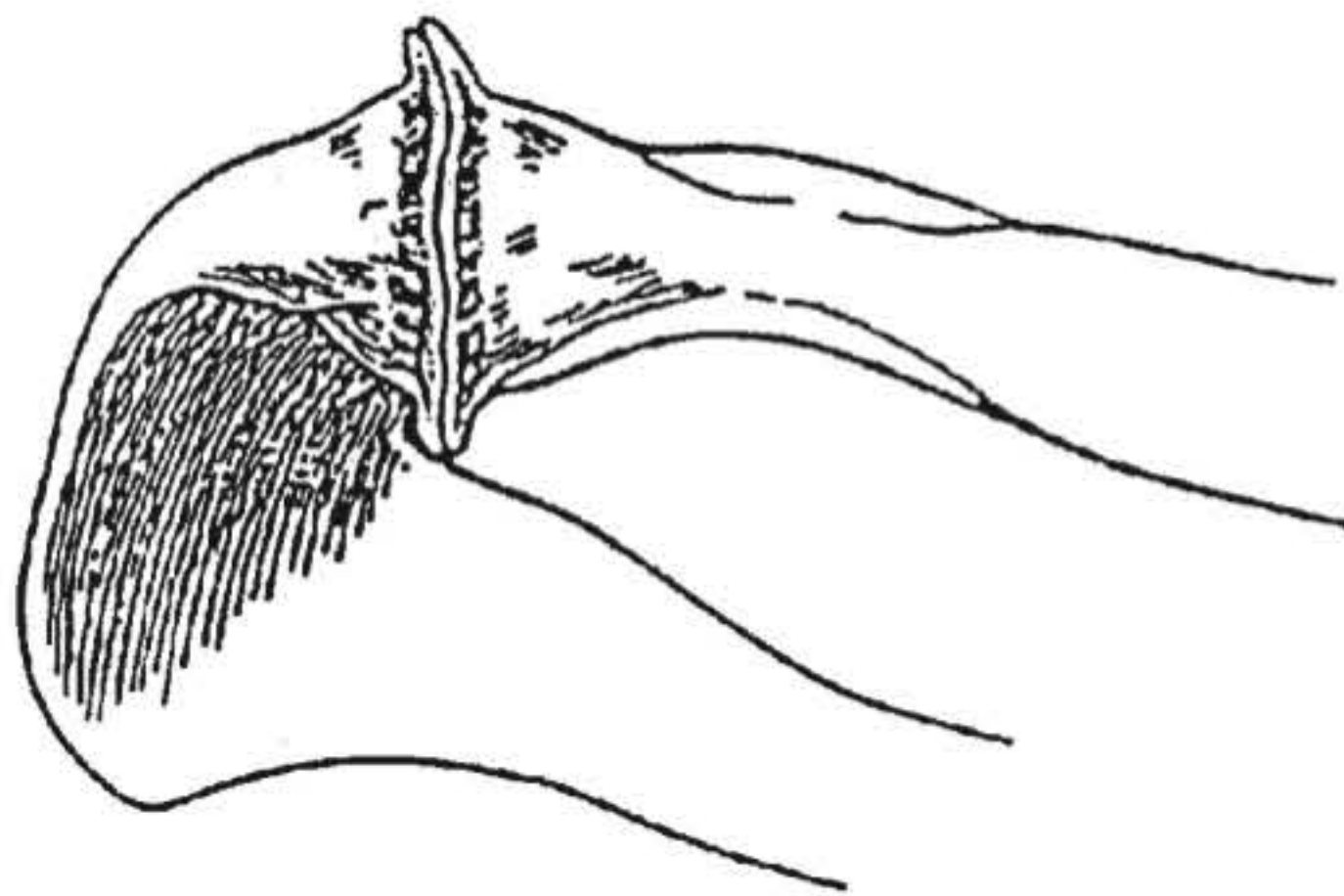


**FIGURA 9.33** Manobra clínica de exploração da dor na articulação acromioclavicular.

Radiograficamente, o pinçamento articular, os osteófitos e a condensação subcondral caracterizam a doença (Figura 9.34).

O tratamento conservador é feito através de infiltrações articulares (no máximo três) e, nos casos avançados, a cirurgia de ressecção de 1,5 cm da extremidade acromial da clavícula é reconhecidamente um procedimento satisfatório. Neste procedimento, também a técnica artroscópica trouxe a vantagem da excisão articular (procedimento de Munford), mas com preservação dos ligamentos acromioclaviculares posterior e superior. Mantem-se assim a estabilidade acromioclavicular e evita-se a sequela de dor crônica relatada por pacientes submetidos à excisão por via aberta (clássica), com sacrifício dos ligamentos e instabilidade residual.





**FIGURA 9.34** Demonstração esquemática do aspecto radiográfico da artrose acromioclavicular.

## ARTRITE REUMATOIDE

As alterações patológicas observadas no ombro com artrite reumatoide são muito variadas. Todos os tecidos são envolvidos, mas enquanto em alguns pacientes há maior envolvimento de partes moles, em outros será de estruturas osteoarticulares. O envolvimento do ombro na artrite reumatoide é comum,<sup>25</sup> podendo manifestar-se de várias maneiras, e os sintomas podem ser menos exuberantes do que as alterações radiográficas sugerem. As alterações progridem com o tempo e tem-se observado que, quando os ombros são severamente afetados, há também o acometimento de outras articulações. Não raramente, uma mulher de meia-idade ou mais se apresenta com história de dor em um ou nos dois ombros, com evolução de vários anos e sem história de trauma ou de artrite com acometimento generalizado.

Neer descreveu os padrões de envolvimento do ombro, na artrite reumatoide, como “seco”, “úmido” e “reabsortivo”. Ele considerou as possibilidades de baixas, intermediárias ou severas alterações dentro de cada grupo. Na forma seca, há tendência marcante para a perda do espaço articular, esclerose periarticular, cistos ósseos e rigidez. Na forma úmida, há exuberante acometimento sinovial, com erosões marginais e intrusão da cabeça umeral para dentro da glenoide. Na forma reabsortiva, o comportamento típico é a reabsorção óssea.

Frequentemente, há redução na espessura, enfraquecimento ou fibrose do manguito rotador e, em aproximadamente 40% dos casos, rotura maciça associada.

As alterações radiográficas vão desde a presença de microcistos, macrocistos ósseos, osteopenia regional e pinçamento do espaço articular até a destruição articular.

O tratamento ortopédico apresentou uma grande conquista, com a utilização das próteses de Neer, como opção nas formas de grande destruição óssea e incapacidade. A sinovectomia, abandonada devido às dificuldades técnicas de sua realização (na cirurgia clássica por via aberta na articulação glenoumeral), voltou a ser importante alternativa com o advento da artroscopia cirúrgica do ombro, que permite ampla ressecção da sinovial intra-articular e subacromial, com isso retardando a evolução da doença.<sup>25</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Godinho GG; Eijnisman B. Ombro. Anatomia funcional, biomecânica e semiologia. Moisés Cohen & Rene Jorge Abdalla. In: Lesões nos Esportes, Seção II, 1. Ed. p. 92-107. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
- Walch G, Edwards TB, Boulahia A et al. Arthroscopic tenotomy of the long head of the biceps in the treatment of rotator cuff tears: clinical and radiographic results of 307 cases. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005; 14:238-46.
- Patte D. Rupture de la Coiffe des Rotateurs (II-résultats). *Rev Chir Orthop.* 1971; 57:627-34.
- Walch G, Marechal E, Liotard JP. Traitement chirurgical des ruptures de la coiffe des rotateurs – Facteurs de pronostic. *Rev Chir Orthop.* 1992; 78:1-10.
- Neer CS. II: Reconstructive surgery and rehabilitation of the shoulder. In Kelley WN, Harris ED, Jr, Ruddy S, and Sledge CB (eds.): *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1981. p. 1944-59.
- Neer CS. II: Impingement lesions. *Clin Orthop.* 1983; 173:71-7.
- Godinho GG: Síndrome do impacto e lesões do manguito rotador. In: *Medicina do Esporte*. 1. ed. Lasmar NP, Camanho LG, Lasmar RC. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 228-44.
- Ferreira Fº AA, Zoppi Fº A, Bolliger NR, et al. Semiologia do ombro. *Rev Bras Ortop.* 1988; 23:93-8.
- Neer CS. II: Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder. *J Bone Joint Surg (Am).* 1972; 54:41-50.
- Godinho GG, Souza JMG. Estudo artroscópico dos ligamentos glenoumerais, recessos sinoviais e “labrum”. *Rev Bras Ortop.* 1993; 28:527-31.
- Ferreira Fº AA, Zoppi Fº A, Ferreira N et al. Tratamento cirúrgico da síndrome do impacto em atletas. *Rev Bras Ortop.* 1992; 27:767-72.
- Godinho GG, Noel E, Walch G, et al. Os acromiale. Estudo retrospectivo em uma série de 52 casos. *Rev Bras Ortop.* 1992; 27:657-61.
- Louis U, Bigliani MD, et al. The Use of Arthroscopy in the Treatment of Resistent Frozen Shoulder. *Clinl Orthop Related Res.* 1984; 304:30-6.
- Andrade, RP, Pires, PR, Pereira, JAR. Compressão do nervo supraescapular: Avaliação de sete casos. *Rev Bras Ortop.* 1993; 28:645-9.
- Carrera, EF, Pereira ES. Artroscopia do ombro: Procedimentos mais frequentes. *Rev Bras Ortop.* 1992; 27:399-400.
- Homsí C, Ferreira Fº AA, Padula FM, et al. Estudo comparativo entre a ultrassonografia e a artrografia do ombro nas lesões do manguito rotador. *Rev Bras Ortop.* 1989; 24:379-82.
- Godinho GG, Souza JMG, Oliveira AC, Freitas JMA. Artroscopia cirúrgica no tratamento da síndrome do impacto: nossa experiência em 100 casos cirúrgicos. *Rev Bras Ortop.* 1995; 30 (8):540-6.
- Godinho GG, Souza JMG, Bicalho LA. Reparo das rupturas do manguito rotador do ombro pela videoartroscopia cirúrgica: técnica. *Rev Bras Ortop.* 1996; 31 (4):284-8.
- Godinho GG, Freitas JMA, Vieira AW, Antunes LC, Castanheira EW. Tratamento artroscópico da tendinite calcária do ombro. *Rev Bras Ortop.* 1997; 32 (9):669-74.
- Godinho GG, Souza JMG, Marques GL, Sampaio TCFV, Vieira AW. Capsulite adesiva do ombro: tratamento clínico e fisioterápico. *Rev Bras Ortop.* 1995; 30(9):660-4.
- Zoppi A. Tratamento da capsulite adesiva pela distensão hidráulica. Estudo de 45 ombros tratados. (Tese de doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 1984.
- Godinho GG, Mesquita FAS, França FO, Freitas JMA. Tenodese bicipital “à rocambole”: técnica e resultados. *Rev Bras Ortop.* 2011; 46(6):691-6.
- Meachim G. Effect of Age on the Thickness of Adult Articular Cartilage at the Shoulder Joint. *Ann Rheum Dis.* 1971; 30:43-6.
- Godinho GG, Santos FML, França FO, Freitas JMA, Mesquita FAS, Silva TSA. Tratamento videoartroscópico da osteoartrite glenoumeral. *Rev Bras Ortop.* 2013; 48(1):69-79.
- Godinho GG. Ombro reumatoide. In: *Clínica ortopédica*, Pardini & G. de Souza, vol 5/1: 77-86, março 2004.



## Cotovelo, punho e mão

Gilda Aparecida Ferreira  
Olívio Brito Malheiro

### INTRODUÇÃO

As enfermidades reumáticas de partes moles, também denominadas reumatismos extra-articulares, englobam um grupo de moléstias cujo denominador comum, do ponto de vista clínico, é a dor musculoesquelética e a rigidez articular. Nessas doenças, são envolvidos os músculos, os tendões e suas bainhas, os ligamentos, as bursas, as enteses e os nervos periféricos, e a sintomatologia pode ser local ou regional. Podem se constituir em manifestações de doenças reumáticas sistêmicas, como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, a gota e a esclerodermia. Noutras ocasiões, ocorrem secundariamente às enfermidades sistêmicas não reumáticas, como as infecções, as endocrinopatias, as neoplasias, as moléstias metabólicas e as doenças hematológicas. Em outros pacientes, a causa é localizada, podendo acontecer secundariamente a traumatismos agudos locais, a calos de fratura e a alterações anatômicas congênitas, como a presença de tendões extranumerários e hipertrofia ligamentar, entre outras. Entretanto, noutra porcentagem de pacientes, a etiologia não pode ser definida e é considerada de natureza idiopática. Certamente acontecimentos de vida diária podem contribuir para o aparecimento das enfermidades reumáticas de partes moles. Poder-se-ia presumir que os processos degenerativos dos tecidos periarticulares, associados às atividades relacionadas com o trabalho, com práticas desportivas e com as próprias atividades de vida diária atuariam como fatores contributivos, mas não necessários, para o desenvolvimento dessas moléstias. As tendinites/tenossinovites, as bursites, as síndromes de compressão nervosa periférica e a distrofia simpático-reflexa são, tipicamente, doenças do grupo das enfermidades reumáticas de partes moles.

As mãos, os punhos e os cotovelos são muito importantes no diagnóstico diferencial das mais de 100 enfermidades reumáticas já catalogadas. Nas 2 mãos e nos 2 punhos existem mais de 60 articulações, e delas fazem parte dezenas de músculos, tendões, ligamentos, nervos e ossos. Não seria então de

surpreender que o acometimento das mãos, dos punhos e dos cotovelos propicie uma vasta lista de diagnósticos diferenciais em reumatologia.

As mãos e os punhos estão em constante movimento durante o período de vigília e mesmo durante boa parte do sono. Como eles são utilizados para a maioria das atividades de vida diária, como vestir-se, pentear-se, comer, trabalhar e jogar, os mais leves comprometimentos da função das mãos e dos punhos são facilmente detectados pelo paciente. Do ponto de vista psicossocial, as mãos e os punhos são frequentemente percebidos pelas outras pessoas. O contato, o afago, o aperto de mão, os gestos têm papéis importantes nas relações interpessoais. Certamente nenhum exame reumatológico será completo sem que se realizem, de forma adequada, história clínica, exame físico e avaliação funcional dos membros superiores.

### COTOVELO

#### EPICONDILITE

A epicondilite é uma condição clínica que se manifesta por dor e hipersensibilidade no nível do cotovelo. Quando acomete o epicôndilo lateral é chamada de epicondilite lateral ou “cotovelo de tenista”, e quando ocorre no epicôndilo medial chama-se epicondilite medial ou “cotovelo de golfista”.

#### EPICONDILITE LATERAL

A epicondilite lateral é doença comum, que afeta cerca de 1% a 3% da população, com frequência igual em ambos os sexos, e principalmente indivíduos entre 40 e 60 anos.<sup>1</sup> Embora seja comum em jogadores de tênis, na prática clínica, menos de 5% dos casos são causados pelo esporte. Apesar de a doença ser frequentemente relacionada com atividades que acarretam sobrecarga do punho e do antebraço, os pacientes acometidos,



em sua maioria, não são trabalhadores manuais, e muitos não descrevem nenhum fator precipitante.

Atualmente, acredita-se que a maioria dos casos seja causada por lesão do tendão extensor comum, na região de sua inserção no epicôndilo lateral. Existem inúmeras condições que ocasionam dor no epicôndilo lateral, incluindo periostite, infecção, doença articular radioumeral, compressão do nervo radial, lesão do ligamento anular e fibromialgia, o que reflete a falta de especificidade do diagnóstico de dor na região lateral do cotovelo.

A idade é um fator importante na etiopatogenia da epicondilite, pois a fase adulta está associada a alterações nas enteses, como mudanças no conteúdo de colágeno, redução das células e aumento de lipídeos, predispondo a lesão do tendão. Estudos histopatológicos confirmam que inflamação aguda não é um problema primário, observando-se “hiperplasia angiofibroblástica” na origem do tendão extensor comum, que pode ser resultado de sobrecarga em uma área de vascularização pobre.

A dor é insidiosa, localizada na região do epicôndilo lateral, e pode irradiar para o antebraço e dorso da mão. A mobilização do cotovelo é pouco dolorosa e geralmente não limitada. A manobra mais utilizada para reproduzir a dor é a dorsiflexão e a supinação do punho contra resistência, com o cotovelo em extensão (Figura 10.1). Outros testes conhecidos para o diagnóstico são: teste de Cozen, no qual o paciente, com o cotovelo fletido 90° e o antebraço em pronação, realiza a extensão ativa do punho contra a resistência, referindo dor local no epicôndilo lateral; e o teste de Mill, em que o paciente, com a mão fechada, o punho e o cotovelo em extensão, refere dor na topografia do epicôndilo lateral ao resistir à força de flexão contra seu punho exercida pelo examinador.

Os exames complementares são, em geral, desnecessários, mas radiografias do cotovelo ajudam a descartar doenças articulares e podem mostrar calcificação dos tecidos moles. É importante excluir outras doenças que produzem dor no cotovelo, especialmente a compressão do ramo recorrente do nervo radial e as dores oriundas da coluna cervical e do ombro. A síndrome do túnel radial pode simular epicondilite lateral resistente ao tratamento conservador, justificando a realização de eletroneuromiografia nesses casos. A ultrassonografia e a ressonância magnética são exames com alta sensibilidade, mas baixa especificidade para o diagnóstico. O ultrassom pode auxiliar na avaliação da gravidade da doença e na resposta ao tratamento.



**FIGURA 10.1** Teste para epicondilite lateral.

Achados ultrassonográficos comuns são: edema muscular (hipoecogenicidade do tendão de inserção), irregularidade óssea adjacente, sítios de clivagem intratendinosos em graus variáveis, espessamento de tecido peritendíneo, entre outros. A utilização do *power Doppler* pode identificar a presença de vascularização patológica local. Em casos avançados, o ultrassom pode identificar esporões ósseos ou erosões adjacentes à inserção do tendão extensor comum. A ressonância magnética pode ser útil nos casos crônicos para auxílio no diagnóstico diferencial de dor na região do cotovelo e na avaliação pré-operatória, pela possibilidade de demonstrar o grau de degeneração fibrosa focal e a presença de microrroturas das fibras de colágeno do ponto de inserção do tendão extensor comum.<sup>2</sup>

Em relação ao tratamento da epicondilite lateral, o repouso pode resultar em melhora dos sintomas nos casos de início recente. A aplicação de gelo por 15-20 minutos no epicôndilo lateral a cada 4 a 6 horas frequentemente auxilia no alívio da dor. Nenhuma conclusão definitiva pode ser extraída em revisão sistemática da literatura realizada com o objetivo de avaliar a eficácia do uso de órteses no tratamento da epicondilite lateral, devido ao número limitado de estudos bem desenhados existentes sobre o assunto. A infiltração de corticosteroide melhora os sintomas na fase aguda, mas o benefício não se mantém depois de 1 ano. O tratamento da epicondilite com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) está associado à redução significativa da dor, mas não apresenta diferença na melhora da função e força de preensão quando comparado com repouso e imobilização. Estudo multicêntrico concluiu que a infiltração de corticosteroide é mais eficaz que o uso de AINE por 2 semanas em relação à melhora da dor e à função na epicondilite lateral a curto prazo (4 semanas), mas não houve diferença nos resultados das duas modalidades terapêuticas após 12 meses de acompanhamento. Os AINE, quando utilizados por 4 semanas e associados a infiltrações de corticoide e crioterapia, proporcionam bons resultados.<sup>2</sup>

Numerosas modalidades de fisioterapia têm sido utilizadas para tratar epicondilite lateral, e sua eficácia ainda é duvidosa. Exercícios isométricos devem ser indicados 3 a 4 semanas depois da melhora dos sintomas para restaurar a força e o tônus dos músculos extensores do cotovelo.

Nos casos de recidivas, o tratamento deve ser repetido, respeitando o intervalo de 15 a 21 dias entre as infiltrações de corticosteroide; aconselham-se no máximo 3 infiltrações semestrais. Naqueles que não respondem ao tratamento conservador, deve ser realizado o diagnóstico diferencial de dor no epicôndilo lateral, considerando a possibilidade de fibromialgia, o que justifica parte desses casos resistentes.

A cirurgia deve ser considerada em casos refratários (4%-10%), cujos sintomas persistiram 1 ano ou mais após o tratamento, evidência de calcificação extra-articular. Após avaliação adequada das possíveis causas de epicondilite lateral resistente, a abordagem cirúrgica deve ser considerada de acordo com cada caso, com liberação lateral do tendão extensor comum, exploração da articulação, remoção dos corpos livres ou sinovectomia parcial (Tabela 10.1). A recuperação costuma ser rápida com retorno das funções motoras em menos de 2 meses, e no caso dos desportistas, o retorno deve ser em 3 a 6 meses.<sup>3</sup>



**TABELA 10.1** Tratamento da epicondilite lateral

Inicial/leve	Repouso, "órtese", AINE
Estabelecida	Infiltração de corticoide local
	Ultrassom
Resistente	Eletromiografia
	Cirurgia

Conduas terapêuticas, como transfusão autóloga, injeção de plasma enriquecido com plaquetas, aplicação subcutânea de toxina botulínica e outras novas, baseiam-se em estudos com falhas metodológicas e ainda não têm suporte na literatura médica.<sup>4-6</sup>

Com o objetivo de prevenir recorrências da epicondilite lateral, são importantes: o fortalecimento da musculatura local, principalmente em atletas, e a alteração das atividades que podem ocasionar sobrecarga do membro afetado, ajustando intensidade, técnica e equipamentos. Ao considerar esses cuidados, a maioria dos pacientes pode retomar suas atividades, incluindo os atletas.<sup>2</sup>

### EPICONDILITE MEDIAL

A epicondilite medial é doença 15 vezes menos frequente que a epicondilite lateral. Causada por lesão do tendão flexor comum em sua inserção no cotovelo, manifesta-se com dor leve no epicôndilo medial. Associa-se em 23%-60% com neurite ulnar. Como no cotovelo do tenista, raramente é provocada por práticas esportivas. A manobra utilizada para reproduzir a dor é a flexão e a pronação do punho contra resistência, com o cotovelo em extensão. Os métodos de imagem complementares, como a ultrassonografia e a ressonância magnética, e também a eletro-neuromiografia são mais importantes no diagnóstico diferencial com outras patologias, secundárias ao comprometimento do nervo ulnar.<sup>3</sup> O tratamento é o mesmo da epicondilite lateral.

### SÍNDROME DO TÚNEL CUBITAL

A síndrome do túnel cubital resulta da compressão do nervo ulnar (raízes de C7-T1) no túnel cubital ao nível do cotovelo.

### Anatomia

O túnel cubital é formado a partir do arco da aponeurose do músculo flexor ulnar do carpo, que se localiza 1-2 cm distais aos pontos de inserção muscular no olécrano e epicôndilo medial. O assoalho do túnel é composto pelo ligamento colateral ulnar. O nervo ulnar, no cotovelo, passa através de um sulco entre o olécrano e o epicôndilo medial (goteira ulnar), entra no canal cubital e percorre entre os tendões e planos musculares no antebraço medial até o punho.

### Epidemiologia

É a 2ª neuropatia compressiva mais comum, superada em frequência apenas pela síndrome do túnel do carpo, com incidência anual por volta de 20 casos por 100 mil habitantes.<sup>7,8</sup> Predomina entre os homens, e os outros fatores de risco dependem da causa determinante.

### Etiologia

A causa mais conhecida para a doença é o trauma local com fratura óssea e inflamação associados à proliferação de tecido cicatricial de estruturas adjacentes. Artropatias inflamatórias que promovem sinovite local ou osteoartrite com formação de osteófitos no trajeto do nervo ulnar podem causar a síndrome. Outra causa frequente no nosso meio é a hanseníase com espessamento do nervo ulnar neste sítio. Outras lesões como cistos sinoviais, gânglios linfáticos, tumores e outros fatores com efeito de massa também podem causar a doença.

### Quadro clínico

O sintoma mais precoce e frequente é a parestesia na face volar no 4º e 5º quirodáctilos. Os sintomas em território ulnar dorsal são úteis em localizar a lesão proximal do nervo, mas podem não estar presentes. Em casos graves, o paciente pode descrever uma sensação como se o 4º dedo estivesse se partindo ao meio. O paciente também pode se queixar de dor no cotovelo medial e na face medial do antebraço. A flexão do cotovelo com surgimento de dor em território ulnar em menos de 5 minutos da flexão máxima (teste da flexão) e a percussão do nervo na goteira ulnar com surgimento de mesma dor podem indicar a compressão local (teste de Tinel).<sup>9</sup>

Os sintomas motores são menos frequentes, mas podem se manifestar conforme a gravidade da lesão. Os sintomas são fraqueza da musculatura intrínseca da mão (músculos lumbricais e interósseos), que pode evoluir com envolvimento da musculatura do antebraço, inervada pelo ulnar. O exame identifica atrofia dos interósseos da mão, podendo coexistir atrofia hipotenar e postura em flexão dos 4º e 5º quirodáctilos. Os movimentos de preensão e pinça estão comprometidos. Os testes semiológicos mais conhecidos são:

- **Teste de Froment:** no qual é solicitado ao paciente que segure uma folha com o movimento de pinça. Quando o examinador puxa a folha, o paciente não consegue mantê-la entre os dedos e executa uma flexão compensatória da falange distal do polegar, por ação do músculo adutor do polegar, inervado pelo nervo mediano.
- **Teste de Wartenberg:** que demonstra a fraqueza na adução do 5º dedo, que permanece abduzido.<sup>9</sup>

### Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são as radiculopatias cervicais, com compressão das raízes de C7-T1 e compressão do nervo ulnar no punho (síndrome do canal de Guyon).

### Exames complementares

A eletroneuromiografia tem importância na determinação do sítio da lesão na altura do cotovelo. Contudo, tem a limitação do desconhecimento de sua especificidade e sensibilidade no diagnóstico, por falta de estudos com número suficiente de pacientes com diagnóstico confirmado da doença. Outras finalidades do exame são: estabelecer o grau da lesão, pesquisar a associação com outras neuropatias compressivas (nervo mediano e nervo radial), exclusão de causas e prognóstico.<sup>9</sup>



Os exames de imagem são auxiliares na determinação dos fatores causadores da síndrome. As radiografias são importantes no diagnóstico de osteófitos ou fraturas ósseas. A ultrassonografia e a ressonância nuclear podem evidenciar lesões císticas sinoviais, gânglios ou lesões tumorais, assim como definir espessamento do nervo ulnar.

### Tratamento

O tratamento é variável conforme a causa da compressão e grau da lesão neural. Os casos leves com sintomas sensoriais e motores intermitentes podem ser tratados conservadoramente, com utilização de órteses para evitar a flexão completa do cotovelo. Pacientes com artrite reumatoide e sinovite articular como causa da compressão podem se beneficiar de infiltração de corticosteroides. Os pacientes com sintomas sensitivos e motores persistentes se beneficiam, em geral, com a terapia conservadora. Contudo, esta deve ser acompanhada a cada 3-6 meses e, na vigência de piora ou não melhora, deve ser considerado tratamento cirúrgico. Os casos mais graves são encaminhados diretamente para o tratamento cirúrgico. As técnicas mais utilizadas são: a descompressão do nervo ulnar, a transposição do nervo ulnar e a epicondilectomia medial, nesta ordem de frequência.<sup>10</sup>

### Prognóstico

O prognóstico da doença é bom, com a maior parte dos pacientes evoluindo com melhora e remissão sem o tratamento cirúrgico. A definição da causa e a classificação do grau da lesão são os fatores de maior impacto no prognóstico.

### BURSITE DO OLÉCRANO

A bursite do olécrano é uma inflamação da bursa localizada na extremidade do cotovelo, decorrente de trauma direto ou indireto (bursite friccional), artropatias por cristais, artrite reumatoide ou infecção, embora nem sempre a causa precipitante seja encontrada. A forma de apresentação pode ser aguda ou crônica.

A dor é moderada e a mobilização do cotovelo é pouco dolorosa e não limitada. No caso de infecção, o processo nem sempre é localizado, encontrando-se frequentemente associado a sinais inflamatórios em todo o antebraço e mesmo no braço. A tendinopatia do tríceps braquial é uma condição de associação comum.

É importante a aspiração da bursa para alívio dos sintomas e estudo do líquido sinovial (rotina, microbiologia e microscopia com luz polarizada para pesquisa de cristais) (Tabela 10.2).

O diagnóstico é clínico. Contudo, alguns métodos de imagem podem auxiliar no diagnóstico diferencial com outras patologias. O exame ultrassonográfico pode evidenciar distensão da parede da bursa, com presença de material hipoeicoico ou anecoico no seu interior. Os aparelhos de ultrassom com dispositivo Doppler são capazes de visualizar sinais de atividade inflamatória local.<sup>11</sup> O nódulo reumatoide é um importante diagnóstico diferencial e apresenta-se como uma imagem ovalada hipoeicoica de limites precisos. No caso de doenças microcristalinas, pontos hipereicoicos no interior da bursa podem ser visualizados. A ressonância nuclear magnética é raramente necessária para o diagnóstico e não substitui a aspiração do líquido sinovial para exclusão de infecção local. Contudo, este método pode auxiliar na avaliação do comprometimento infeccioso de estruturas adjacentes, como osteomielite secundária à bursite olecraniana séptica.<sup>12</sup>

O sucesso do tratamento impõe o afastamento dos fatores traumáticos e a abordagem da doença de base. As formas agudas assépticas, em estágios precoces, são geralmente autolimitadas e não necessitam de tratamento específico. Na vigência de trauma indireto, a utilização de medidas físicas (gelo), repouso articular, AINE e bandagens elásticas podem prevenir a inflamação local. Caso haja um processo infeccioso (20%-30% dos casos agudos), deve-se introduzir antibioticoterapia apropriada, visando cobertura para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus*, que são os agentes mais encontrados, em ordem decrescente de frequência. Em pacientes imunodeprimidos deve-se ampliar a pesquisa bacteriológica para agentes bacterianos atípicos, fungos e outros agentes, conforme história clínica e ocupacional do paciente. A infiltração de corticosteroide, indicada ao descartar a etiologia infecciosa, tem apresentado resultados superiores aos do tratamento com AINE, reduzindo as chances de recidiva. Em situações de bursite recorrente, deve-se considerar a remoção cirúrgica da bursa, sendo o procedimento artroscópico preferido por ser menos cruento.<sup>13</sup>

### COMPRESSÃO DO NERVO RADIAL

O nervo radial emerge a partir dos feixes de C5 a T1 do plexo braquial. O nervo acompanha a artéria braquial dorsalmente, circundando o úmero, e desce entre os feixes medial e lateral

**TABELA 10.2** Diagnóstico diferencial do líquido sinovial na bursite do olécrano

Traumático (Não inflamatório)		Inflamatório		
		Ar	Gota	Séptico
Aspecto	C, S, H	C, S	S, H	S, H, P
Leucócitos	50-10.000	1.000-60.000	1.000-50.000	350-450.000
Gram	–	–	–	+ (70%)
Cristais	–	Colesterol	Monourato de sódio	–
Cultura para germes banais	–	–	–	+

C: claro; S: serossanguíneo; H: hemorrágico; P: purulento; Ar: artrite reumatoide.



do tríceps. Em seguida, percorre o sulco espiral do úmero. A cerca de 10 cm proximais ao epicôndilo lateral, o nervo radial cruza da região posterior para a anterior. Exatamente na posição anterior ao epicôndilo lateral, o nervo radial se subdivide em um ramo profundo motor e em outro ramo superficial sensitivo. O ramo motor penetra no músculo supinador e segue acompanhando dorsalmente a membrana interóssea em sentido distal. Após emergir do músculo supinador, este ramo recebe o nome de nervo interósseo posterior. O ramo superficial sensitivo acompanha a artéria radial e inerva a face dorsal do polegar, o indicador e o 3º quirodáctilo. As síndromes dolorosas no cotovelo relacionadas com a compressão do nervo radial são associadas a comprometimento do nervo interósseo posterior: síndrome do túnel radial (sintomas sensitivos) e síndrome do interósseo posterior (sintomas motores). Várias hipóteses, ainda não completamente esclarecidas, são consideradas para explicar como uma lesão de um nervo puramente motor pode originar uma síndrome sensitiva (síndrome túnel radial). Entre as mais consistentes, prevalecem a que considera a síndrome do túnel radial uma fase precoce da síndrome do interósseo posterior, e a que associa os sintomas sensitivos ao comprometimento exclusivo de fibras desmielinizadas (fibras do tipo C) e de fibras com pouca mielina (grupo IIA) do nervo interósseo posterior.<sup>14,15</sup>

### SÍNDROME DO TÚNEL RADIAL

A síndrome do túnel radial é uma doença rara na sua forma isolada (2% do total de compressões do membro superior), puramente dolorosa, que ocorre da compressão deste nervo na região próxima ao cotovelo. Trata-se de doença de difícil diagnóstico por apresentar quadro semelhante e coexistir com a epicondilitis lateral, sendo frequentemente chamada de epicondilitis lateral resistente, por sua resposta pobre ao tratamento conservador.

Entre as causas mais frequentes desta síndrome estão as profissões que exigem movimentos repetidos e forçados de pronação e supinação (p. ex., nadadores, tenistas, levantadores de peso e violinistas). Entre as causas secundárias de compressão, destacam-se a sinovite reumatoide, nódulos ou tumores (mixoma, condroma intracapsular, hemangioma, cistos gangliônicos ou sinoviais e lipomas periosteal), pseudogota e trauma direto.

Um sinal característico é a dor forte e câimbras no antebraço, na face dorsolateral, a poucos centímetros do epicôndilo lateral, quando se faz a manobra de extensão do 3º dedo contra resistência, com o antebraço do paciente pronado e o cotovelo estendido. Exames complementares: a eletroneuromiografia geralmente apresenta-se normal (alterações mínimas e inespecíficas em 8% dos casos) e tem seu valor apenas para diagnóstico diferencial com outras patologias como, por exemplo, radiculopatias cervicais concomitantes. O ultrassom e a ressonância magnética podem identificar os fatores primários causadores da compressão neural. A ressonância magnética pode identificar alterações secundárias à compressão (edema de desnervação e atrofia do músculo supinador ou dos extensores inervados pelo nervo interósseo posterior) e também pode ser útil no planejamento pré-operatório.<sup>16</sup>

Na inexistência de um fator causal diretamente relacionado com a compressão neural, deve-se considerar inicialmente o tratamento conservador. A injeção local de corticosteroides

e anestésicos, com consequente alívio da dor, tem caráter diagnóstico e terapêutico, podendo ser uma opção no acompanhamento por 3 a 6 meses. Contudo, são necessários melhores estudos para avaliar a efetividade deste tratamento. Outras medidas terapêuticas, como programas educacionais e fisioterápicos e uso de medicamentos analgésicos ou anti-inflamatórios, são opções que aliviam os sintomas algícos, porém não têm consistência na literatura médica como medidas isoladas. O tratamento cirúrgico está indicado na falha do tratamento conservador e da identificação do fator causador. Consiste na descompressão do nervo radial, sendo a opção mais eficaz.<sup>10</sup>

### SÍNDROME DO INTERÓSSEO POSTERIOR

Síndrome caracterizada por comprometimento da musculatura motora inervada pelo nervo interósseo posterior, sem manifestações sensitivas significativas. A sua etiologia é semelhante à síndrome do túnel radial. Clinicamente manifesta-se por perda da função de extensão do punho e comprometimento da musculatura extrínseca extensora dos dedos e do polegar. A dor, se presente, não é a queixa principal. O tratamento é semelhante à síndrome do túnel radial.<sup>14</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO COTOVELO DOLOROSO

#### Patologia local

- **Articular:** artrites, osteocondrites, corpos livres, subluxação.
- **Periarticular:** epicondilitis lateral e medial, bursite do olécrano, lesões ligamentares, neuropatia compressiva e fibromialgia.

#### Dor referida

Doenças da coluna cervical e ombro.

## PUNHO

### SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO

#### Definição

A síndrome do túnel do carpo é uma enfermidade clínica e eletrofisiológica decorrente da compressão do nervo mediano no nível do punho.<sup>17</sup>

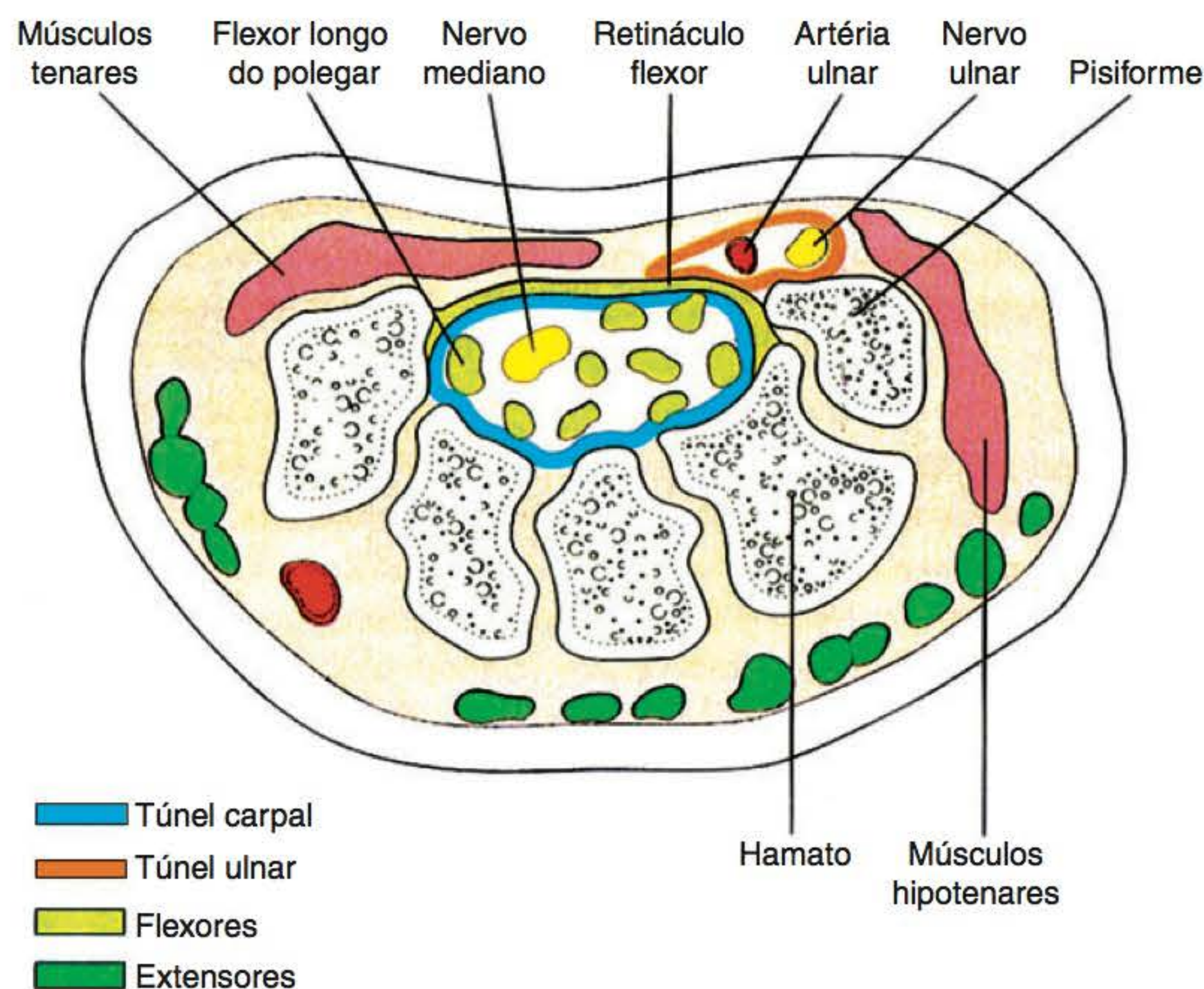
#### Epidemiologia

A síndrome do túnel do carpo é a neuropatia compressiva mais frequente, apresentando incidência de 0,1% a 1,5% na população geral e prevalência de 5% nas mulheres adultas. Pode manifestar-se em qualquer faixa etária, mas predomina em mulheres (3:1) entre 40 e 60 anos.<sup>17</sup>

#### Etiopatogênese

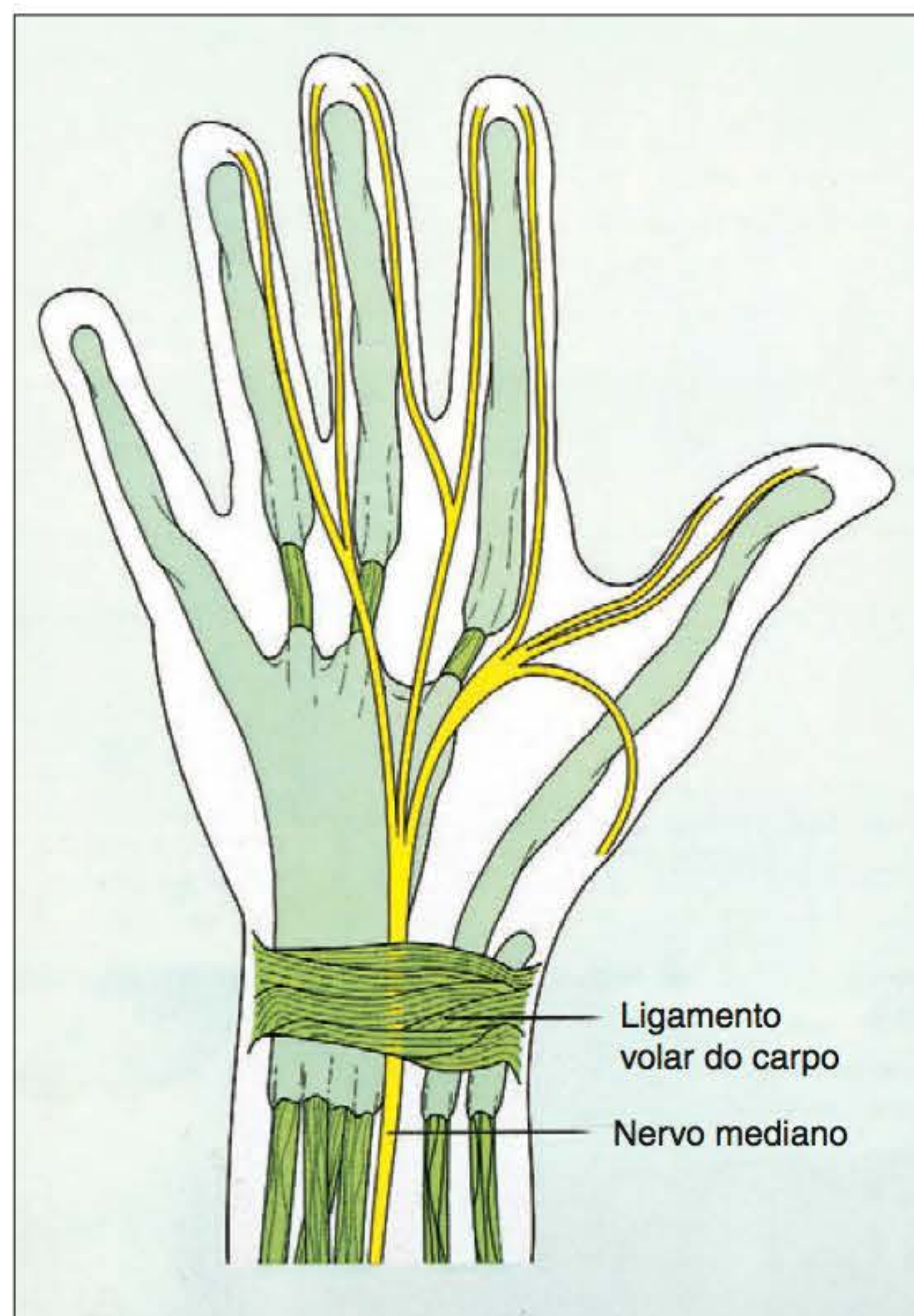
O túnel do carpo é um espaço ovoide, limitado ventralmente pelo retináculo flexor e dorsalmente pela superfície de 8 ossos do carpo, onde passam o nervo mediano e mais 9 tendões flexores (Figuras 10.2 e 10.3). O nervo mediano tem uma distribuição





**FIGURA 10.2** Relação anômica do túnel ulnar e do túnel carpal.

sensorial envolvendo a superfície volar dos 3 primeiros dedos e metade medial do 4º dedo da mão. Existem 2 mecanismos básicos de compressão do nervo mediano: elevação da pressão no interior do túnel, causada por edema ou lesões dos tecidos vizinhos (p. ex., fratura) ou aumento no volume do conteúdo do túnel (cisto sinovial).<sup>18</sup>



**FIGURA 10.3** Nervo mediano e distribuição de seus ramos.

A compressão provoca a redução da perfusão microvascular do nervo mediano, desencadeando um complexo sintomático relacionado com o grau de acometimento das fibras nervosas, que se manifesta em 2 fases:<sup>18</sup>

- 1. Alteração reversível das fibras nervosas, relacionada com a isquemia, ou também chamada bloqueio agudo fisiológico rapidamente reversível:** o estudo da condução nervosa nessa fase está normal devido à ausência de anormalidades estruturais no nervo.
- 2. Anormalidade estrutural que se desenvolve lentamente nas fibras nervosas:** o estudo da condução nervosa revela retardo na condução sensorial focal por desmielinização segmentar localizada; secundariamente, pode haver degeneração axonal, particularmente nos casos de compressão mais acentuada e por tempo mais prolongado, quando há retardo na condução motora. A análise anatomopatológica nessa fase mostra edema e espessamento dos *vasa nervorum*, fibrose, afilamento da mielina e degeneração e regeneração da fibra nervosa.

A síndrome pode estar associada a fatores traumáticos, a doenças sistêmicas ou até mesmo a estados fisiológicos, como a obesidade e a gravidez, podendo em alguns pacientes não ser diagnosticada uma causa direta (Tabela 10.3).<sup>19,20</sup>

Em aproximadamente 50% dos casos, o envolvimento é bilateral, sugerindo a presença de uma doença sistêmica e contribuindo para a sintomatologia, como artrite reumatoide, hipotireoidismo e diabetes. Em diversas ocasiões, a síndrome do túnel do carpo é a primeira manifestação da artrite reumatoide, o que impõe, portanto, a realização de estudo histopatológico caso o paciente seja submetido a tratamento cirúrgico.<sup>21</sup>

A síndrome do túnel do carpo também tem sido associada a lesões que ocupam espaço, como cisto sinovial e sequelas de fraturas do punho, doenças induzidas por cristal, como gota e condrocalcinose, doenças de depósito como amiloidose e



**TABELA 10.3** Condições associadas à síndrome do túnel do carpo

Lesões que ocupam espaço	Cisto sinovial Espessamento do ligamento transversal do carpo Músculos anômalos Tenossinovites Tumores Lipoma
Doenças do tecido conjuntivo	Artrite reumatoide Osteoartrite Esclerodermia Polimiosite
Doenças cristal-induzidas	Gota Doença de diidrato pirofosfato de cálcio Doença de hidroxapatita
Doenças endócrinas e metabólicas	Diabetes Hipotireoidismo Acromegalia
Infecção	Osteomielite (ossos do carpo) Tuberculose Histoplasmose Tenossinovite gonocócica Parvovírus B19
Iatrogenia	Hematoma Flebite
Miscelânea	Gravidez Amiloidose Diálise Fraturas Obesidade Menopausa Uso de contraceptivos orais

infecção, como osteomielite (ossos do carpo) bacteriana e por tuberculose.<sup>20</sup>

A relação da síndrome do túnel do carpo com o trabalho é controversa. Cerca de 2/3 dos pacientes com diagnóstico de síndrome do túnel do carpo relacionada com o trabalho são obesos ou têm alguma outra doença, o que sugere que as atividades profissionais não são a única causa do aparecimento dos sintomas.<sup>22</sup>

Aproximadamente 30% dos pacientes urêmicos submetidos à hemodiálise crônica apresentam a síndrome do túnel do carpo, e o provável fator contribuinte seria a alteração hemodinâmica secundária à implantação da fístula arteriovenosa, que levaria a um distúrbio vascular do nervo mediano.<sup>17</sup>

Estudos, com dados limitados, sugeriram que alguns pacientes têm uma predisposição genética para a síndrome do túnel do carpo.<sup>23</sup>

## Diagnóstico

### QUADRO CLÍNICO

A síndrome do túnel do carpo manifesta-se por dor em queimação e/ou formigamento na face volar do punho e nos 3 primeiros dedos da mão e na face medial do 4º dedo, sobretudo à noite. Os sintomas geralmente são limitados aos dedos inervados pelo mediano, mas alguns pacientes descrevem sintomas na mão inteira,

punho e antebraço distal. Os pacientes relatam melhora dos sintomas ao balançar as mãos com os braços abaixados.<sup>24</sup>

Os déficits motores envolvem os músculos da eminência tenar, que se manifestam clinicamente com dificuldade de abdução do polegar e, em casos graves, com atrofia da eminência tenar. Cerca de 15% da população geral apresenta dor e formigamento nas mãos, não relacionados com a síndrome do túnel do carpo, o que contribui para o excesso de diagnóstico clínico dessa doença.<sup>24</sup>

### EXAME FÍSICO

No exame físico, diversos testes podem auxiliar no diagnóstico da síndrome:<sup>17,25</sup>

- **Teste de Tinel:** Consiste na reprodução da dor e/ou da parestesia nos dedos inervados pelo nervo mediano, com ligeiras percussões no trajeto do punho. A confiabilidade do teste depende de como ele é realizado, por isso aconselha-se que o punho esteja em extensão e o martelo de percussão seja estreito. É menos sensível (50%), mas um pouco mais específico (77%) que o teste de Phalen. Apresenta valor preditivo positivo baixo (53%) (Figura 10.4).
- **Teste de Phalen:** Consiste em reprodução da dor e/ou da parestesia nos dedos inervados pelo nervo mediano, com a flexão forçada do punho por 1 minuto. Estudos de meta-análise mostraram uma sensibilidade média de 68% e especificidade de 73% na aplicação do teste (Figura 10.5).

**FIGURA 10.4** Teste de Tinel.**FIGURA 10.5** Teste de Phalen.



- O teste de compressão manual do carpo envolve aplicação de pressão sobre o ligamento transversal do carpo e é considerado positivo se o paciente descreve parestesia dentro de 30 segundos. A sensibilidade média do teste é de 64%, com uma especificidade média de 83%.
- O teste que avalia fraqueza dos músculos tenares é feito testando-se o músculo abductor curto do polegar contra resistência.
- Testes sensoriais, como o teste dos monofilamentos de Semmes-Weinstein e o teste de discriminação de 2 pontos de Weber, detectam alterações de sensibilidade precocemente e têm sido utilizados para controle do tratamento.

### ELETRONEUROMIOGRAFIA

A compressão do nervo mediano causa lesão da bainha de mielina, que se manifesta como redução da velocidade de condução sensitiva. Quando a lesão de mielina é grave, pode acontecer perda axonal secundária, manifestando-se como redução da velocidade de condução motora.<sup>17</sup>

A eletroneuromiografia é considerada o exame complementar mais importante para o diagnóstico da síndrome do túnel do carpo, entretanto, tem suas limitações, como sensibilidade de 80% a 92%, podendo mostrar-se normal nos casos iniciais, com isquemia nervosa transitória, sem lesão permanente da bainha de mielina. A falta de consenso na literatura em relação aos valores de anormalidade, associada ao fato de que 20% da população geral apresenta alguma alteração na condução nervosa sensitiva sem apresentar doença, possibilita resultados falso-positivos. Por isso, um resultado eletroneuromiográfico de síndrome do túnel do carpo isoladamente não confirma o diagnóstico, tornando-se essencial a presença de quadro clínico compatível. O teste é recomendado para pacientes que não respondem ao tratamento conservador, para aqueles cujo diagnóstico não está claro após realização de história clínica e de exame físico e para pacientes com evidência de disfunção motora ou de atrofia da musculatura tenar. Apesar de controverso na literatura, tem sido sugerida, como rotina, a realização de estudo eletrofisiológico antes do procedimento cirúrgico, porque os sintomas neurológicos da síndrome do túnel do carpo não são específicos de neuropatia do nervo mediano na altura do punho e também podem ser encontrados em pacientes portadores de outras doenças como: neuropatia proximal do nervo mediano, plexopatia braquial, polineuropatia ou radiculopatia cervical (C6-C7).<sup>24</sup>

### OUTROS MÉTODOS

A investigação básica para neuropatia do nervo mediano deve incluir radiografia do punho (fraturas prévias, deformidades locais, doença articular/óssea primária e tumorações locais), exames laboratoriais para investigação de doenças sistêmicas (diabetes, hipotireoidismo ou gota), avaliação de neuropatia periférica (eletroforese de proteínas, biópsia tecidual para amiloide e avaliação de doenças do tecido conjuntivo) e teste para gravidez, quando pertinente.<sup>17</sup>

### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética fornece informações sobre a anatomia do túnel do carpo, alterações locais, como edema ou distorção

do nervo mediano, inflamação da bainha dos flexores, presença de cisto sinovial e tecido cicatricial, ajudando a prever quais pacientes poderão ter melhor resultado cirúrgico. O exame deve ser reservado para casos em que há dúvidas em relação à indicação cirúrgica, casos de má evolução com o tratamento conservador, resultado cirúrgico insatisfatório, ou em casos com quadro clínico compatível com síndrome do túnel do carpo e com estudo de condução do nervo normal. A sensibilidade do teste é de 96% e a especificidade, de 38% para o diagnóstico de síndrome do túnel do carpo, indicando uma exatidão diagnóstica somente moderada.<sup>26</sup>

### RESUMO DO DIAGNÓSTICO

Os pacientes com síndrome do túnel do carpo podem ser divididos em 3 grandes grupos:

- **Sintomatologia leve intermitente:** dor, dormência e formigamento na área de representação do nervo mediano, predominantemente noturnas, acordando o paciente várias vezes; sintomas diurnos, posicionais, como dirigir automóveis, segurar objetos na mesma posição ou fazer trabalhos manuais. O retorno à normalidade é alcançado rapidamente por mudança de postura ou movimentação das mãos. O exame neurológico está normal e os testes de Tinel e de Phalen podem estar positivos. O exame de condução nervosa pode estar normal (anormalidade isquêmica rapidamente reversível) ou revelar lentificação incipiente da condução do nervo mediano no carpo.
- **Sintomatologia moderada:** dor tipo queimação, dormência mais acentuada, sensação de edema e congestão na mão; déficit sensitivo e perda da habilidade manual (déficit para pinçamento). A melhora é muito mais lenta mesmo com mudança de postura ou movimentação das mãos. O exame neurológico revela déficit sensitivo e motor, testes de Tinel e de Phalen positivos e eventualmente atrofia tenar. Os achados clínicos não dependem do tempo de compressão e sim do grau de lesão ao nervo mediano. O exame de condução nervosa revela lentificação evidente do nervo mediano.
- **Sintomatologia grave:** dor e parestesia persistente, acentuada perda sensitiva, inclusive discriminação de 2 pontos, com déficit funcional grave e acentuada atrofia tenar e de pele; prognóstico reservado mesmo após descompressão. Para o diagnóstico de síndrome do túnel do carpo é necessária a presença de um ou mais sintomas como parestesias, hiperestesias ou dor afetando a distribuição do nervo mediano e um ou mais achados objetivos, como teste de Tinel ou de Phalen positivo, teste de sensibilidade sensorial alterada ou tempo de condução neural alterado à eletroneuromiografia.

### Tratamento

O tratamento da neuropatia do nervo mediano deve ser o mais precoce possível, pois o atraso pode resultar em lesão nervosa irreversível, com sintomas e disfunções permanentes. O tratamento deve ser baseado na gravidade da disfunção do nervo (leve, moderada e grave). É aconselhável o tratamento de doenças predisponentes potenciais como obesidade, diabetes, doenças reumáticas e doenças da tireoide.<sup>27</sup>



## CONSERVADOR

O tratamento conservador está indicado para os casos com sintomatologia mais branda, de curta duração ou associados a doenças sistêmicas. As características preditoras de falha do tratamento conservador são: duração dos sintomas > 10 meses, idade > 50 anos, parestesias constantes, dificuldade na discriminação de 2 pontos (> 6 mm), teste de Phalen positivo antes de 30 segundos e latência sensorial e motora prolongada demonstrada pela eletroneuromiografia.<sup>28</sup>

A conduta inicial é evitar atividades que podem precipitar a compressão do nervo, e a prescrição de uma órtese em posição neutra (flexão do punho em 5°, extensão dos dedos e oposição do polegar), para ser usada por curto período, principalmente à noite. A órtese, ao prevenir flexão ou extensão prolongada do punho, pode ser efetiva em reduzir os sintomas e em atrasar ou eliminar a necessidade de cirurgia em pacientes com sintomas leves e recentes.<sup>27</sup>

A infiltração local de corticoide tem-se mostrado efetiva nos casos com duração dos sintomas < 1 ano e sem atrofia ou fraqueza muscular significativa, porém a melhora dos sintomas geralmente se mantém somente por 1 a 3 meses após o procedimento. As infiltrações locais devem ser realizadas com intervalos aproximados de 2 a 3 semanas, não sendo aconselhável a realização de > 3 infiltrações num período de 6 meses. Infiltrações repetidas podem causar disestesias definitivas, que poderão exigir descompressão microcirúrgica do nervo. O corticoide oral também parece ser efetivo na melhora dos sintomas da síndrome do túnel do carpo somente por curto período.<sup>29,30</sup>

A revisão sistemática da literatura realizada com o objetivo de avaliar a ação do AINE na melhora da síndrome do túnel do carpo encontrou somente um estudo controlado randomizado, que concluiu que o anti-inflamatório não esteroide não apresentou nenhum benefício na melhora dos sintomas quando comparado a placebo.<sup>31</sup>

O tratamento combinado empregando prótese com infiltração de corticoide, corticoide oral ou outra intervenção conservadora pode prover alívio sintomático e evitar a necessidade de cirurgia descompressiva, apesar de as evidências serem limitadas.<sup>27</sup>

## CIRÚRGICO

A descompressão cirúrgica é um tratamento eficaz para a síndrome do túnel do carpo, que resulta na melhora subjetiva e objetiva dos sintomas a longo prazo.<sup>32</sup> Alguns indicam cirurgia imediata como tratamento de escolha, com base nos fatos de que o tratamento conservador melhora apenas 50% dos casos e com recorrência de 60%, restando < 20% com eficácia duradoura, que a órtese não melhora a condução nervosa e que a infiltração com corticosteroides não mantém a melhora eletrofisiológica. Porém, os efeitos adversos da cirurgia, apesar de infrequentes, não podem ser menosprezados, e incluem descompressão inadequada com sintomas recorrentes, lesão nervosa com disestesias definitivas, síndrome dolorosa regional complexa, cicatriz hipertrófica e infecção. A decisão de descompressão cirúrgica é fortemente influenciada pela avaliação eletrofisiológica, e pacientes com quadro clínico de síndrome do túnel do carpo com condução nervosa normal recebem geralmente indicação de tratamento conservador.<sup>33</sup>

As indicações indiscutíveis para o tratamento cirúrgico são sintomas de compressão do nervo mediano de intensidade moderada a grave, persistentes (dor, redução da função da mão ou atrofia da eminência tenar), com duração > 6 meses e evidências confirmatórias, pela eletromiografia, de lesão do nervo mediano. A intervenção cirúrgica antes de 6 meses de sintomas deve ser reservada para pacientes que não respondem ao tratamento conservador adequado ou para aqueles que apresentam recorrência dos sintomas. A técnica utilizada é a liberação do ligamento transversal do carpo, mas, quando a tenossinovite é grave, como ocorre na artrite reumatoide e em doenças granulomatosas, pode ser necessária a tenossinovectomia com lise das aderências. A cirurgia por via endoscópica apresenta vantagens pela baixa morbidade pós-operatória precoce e pela recuperação mais rápida, apesar de o procedimento não permitir exploração mais detalhada do túnel carpiano. Os trabalhos que compararam os resultados do tratamento cirúrgico aberto e endoscópico mostraram maior incidência de liberação incompleta do túnel do carpo com a cirurgia endoscópica, mas não houve diferenças significativas no resultado final entre os 2 métodos cirúrgicos.<sup>17</sup>

Concluindo, a cirurgia parece ser mais eficaz do que a imobilização ou a infiltração de corticosteroides para melhora a longo prazo dos sintomas da síndrome do túnel do carpo. A descompressão cirúrgica deve ser indicada para pacientes com quadro moderado a grave, refratário às medidas conservadoras.<sup>34</sup>

## Prognóstico

O prognóstico da síndrome do túnel do carpo é favorável, não justificando persistência dos sintomas indefinidamente. A maioria dos pacientes responde bem aos tratamentos conservadores, e a minoria resistente em geral se cura com a descompressão cirúrgica.

## SÍNDROME DO CANAL DE GUYON (TÚNEL ULNAR)

A síndrome do canal de Guyon resulta da compressão do nervo ulnar ao nível do punho. O túnel ulnar é formado dorsalmente pelo retináculo flexor, anteriormente pelo ligamento palmar do carpo e medialmente pelo osso pisiforme (Figura 10.2).

A prevalência da compressão do nervo ulnar é bem menor que a do nervo mediano. A causa mais comum é a presença de cisto sinovial, sendo encontrados com menor frequência participativa os traumas, os músculos anômalos, a artrite reumatoide e a osteoartrite. Segurar o guidom por período prolongado, na prática do ciclismo, pode comprimir o nervo ulnar do punho.<sup>15</sup>

Os sintomas associados com a síndrome dependem do sítio específico da compressão do nervo ulnar, dividido anatomicamente por zonas. A compressão na parte proximal, antes da bifurcação do nervo (zona 1) produz uma combinação de déficits sensoriais (parestesia do 4º e 5º dedos) e sintomas motores envolvendo as eminências tenar e hipotenar. Quando ocorre compressão seletiva no ramo profundo (zona 2), predominam os sintomas motores, e, quando no ramo superficial (zona 3), manifestam-se principalmente os déficits sensoriais. Vale ressaltar que a compressão do nervo ulnar no cotovelo (síndrome túnel cubital) e radiculopatia



cervical (comprometendo raízes de C7-T1) podem apresentar sintomas semelhantes, entre outros.<sup>35</sup>

Os exames de imagem são importantes na definição da causa da compressão, nem sempre definida no exame físico, e como auxiliares no tratamento. A radiografia simples ou a tomografia computadorizada podem auxiliar no diagnóstico de fraturas dos ossos do carpo onde o canal se apoia (hâmulo do hamato e pisiforme). O ultrassom tem a vantagem de ser um exame não invasivo, seguro, barato e pode auxiliar na pesquisa de nódulos, coleções ou músculos acessórios, além de poder auxiliar na aspiração de gânglios ou cistos locais. O Doppler *scan* vascular e a arteriografia podem ser utilizados se houver suspeita de patologias na artéria ulnar, como causa da compressão. A ressonância magnética pode contribuir para o diagnóstico, pois determinadas causas – como músculos anômalos, cistos sinoviais e tumor de partes moles – podem ser melhor visualizadas com seu emprego, e também pode contribuir na definição do melhor plano pré-operatório.<sup>35</sup> A eletroneuromiografia é útil para definir o sítio de compressão e os ramos envolvidos.

O tratamento depende da causa e da duração dos sintomas. Nos raros casos em que o tratamento conservador – como repouso, AINE e infiltração de corticoide – não resulta em melhora, o tratamento cirúrgico pode ser necessário. A descompressão, remoção de massas, correção de fraturas e a neurólise são realizadas de acordo com cada caso.<sup>35</sup>

Eventualmente, a síndrome do canal de Guyon é uma doença autolimitada, com melhora dos sintomas dentro de 1 ano, com ou sem tratamento.

## MÃO

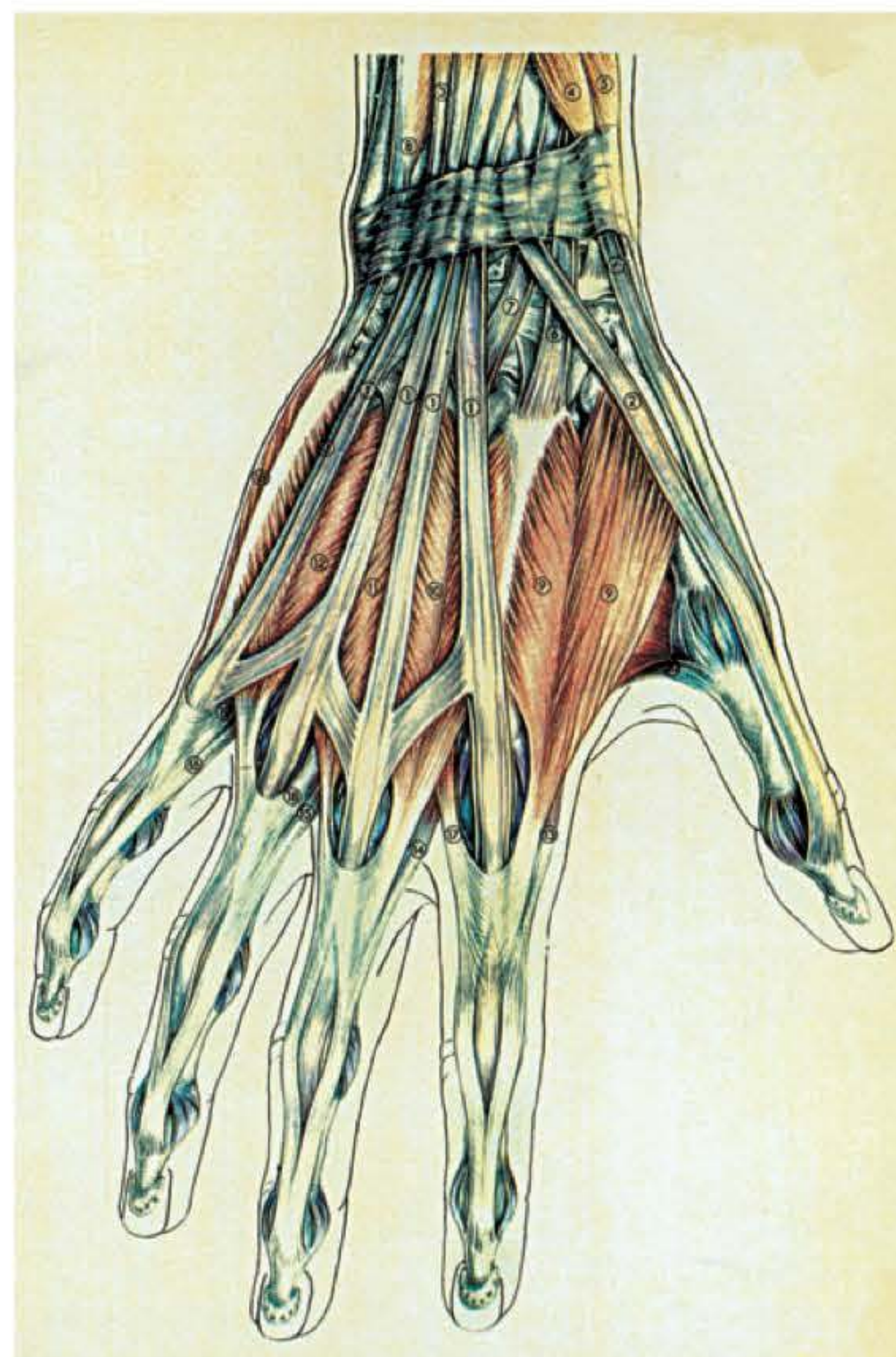
### SÍNDROME DE QUERVAIN

A síndrome De Quervain, comum em mulheres entre os 30 e os 50 anos de idade, caracteriza-se pelo acometimento dos tendões abductor longo e extensor curto do polegar, na região em que atravessam uma espessa bainha fibrosa, próxima ao processo estilóide do rádio (Figura 10.6).

Apesar de ser frequentemente associada a trauma crônico secundário à sobrecarga das atividades diárias das mãos e punhos, também pode ser causada por artrite reumatoide, artrite psoriásica, trauma agudo, gravidez e durante o período pós-parto.

Estudos histopatológicos da bainha do tendão e sinóvia de pacientes submetidos à abordagem cirúrgica demonstraram que é inadequado classificar a síndrome De Quervain como uma tenossinovite estenosante, pois, frequentemente, o mecanismo é degenerativo, intrínseco e não necessariamente inflamatório. Observou-se espessamento da bainha do tendão e acúmulo de mucopolissacarídes, um indicador de degeneração mixóide.<sup>36</sup>

O paciente queixa-se de dor na região do processo estilóide radial e fraqueza à preensão com o polegar e o indicador. À palpação dos tendões, podem ser observadas dor, tumefação e crepitação na tabaqueira anatômica, podendo coexistir um pequeno desvio ulnar do punho. A manobra de Finkelstein consiste em 3 fases: 1) na qual o paciente promove ativamente um desvio ulnar do punho; 2) o examinador promove desvio forçado da mão para o lado ulnar; 3) o examinador promove a preensão do polegar e o flete sobre a palma. A manobra é



**FIGURA 10.6** Localização anatômica da síndrome De Quervain. 2. tendão extensor longo do polegar. 4. tendão extensor curto do polegar. 5. tendão abductor longo do polegar.

positiva se reproduzir dor no processo estilóide do rádio e na base do polegar.<sup>37</sup> É importante o diagnóstico diferencial com a osteoartrite da 1ª carpometacarpiana (Figura 10.7).

Geralmente não há necessidade de métodos complementares para o diagnóstico desta síndrome, pois é clínico. A ultrassonografia pode evidenciar alterações, como efusões peritendíneas, edema intratendinoso e espessamento hipoeoico da bainha do retináculo.<sup>38</sup>

O tratamento da tenossinovite De Quervain consiste em repouso na fase aguda, redução das atividades manuais diárias,



**FIGURA 10.7** Teste de Finkelstein.



uso de AINE, fisioterapia com calor local e imobilização do polegar e do punho com órtese. Duas revisões sistemáticas da literatura realizadas com o intuito de avaliar segurança e eficácia da terapia com corticosteroides injetáveis encontraram somente um ensaio clínico, com poucos pacientes e com várias falhas metodológicas. Estes estudos descreveram evidências de superioridade do tratamento com corticosteroides injetáveis em relação ao uso de órteses, mas sem diferenças em relação ao tratamento cirúrgico.<sup>39,40</sup> Em pacientes com dor mais intensa ou persistente, uma ou mais infiltrações de corticosteroide local resultam em melhora de mais de 70% dos casos, com efeito prolongado (> 12 meses).<sup>41</sup> Não há estudos que demonstrem maior eficácia da infiltração guiada por ultrassonografia em relação à técnica manual. A descompressão cirúrgica do 1º compartimento extensor, com ou sem tenossinovectomia, está indicada nos pacientes com sintomas persistentes ou recorrentes por mais de 6 meses.

## CONTRATURA DE DUPUYTREN

### Definição

A contratura de Dupuytren caracteriza-se por fibrose progressiva da fáscia palmar, o que acarreta espessamento e retração palmares, contratura em flexão dos dedos e incapacidade funcional das mãos.

### Epidemiologia

A contratura de Dupuytren é uma condição clínica comum em homens (5:1) brancos e rara em indivíduos não caucasianos. A incidência aumenta com a idade, principalmente após os 40 anos. Sessenta e oito por cento dos familiares do sexo masculino dos pacientes afetados desenvolvem a doença em algum momento, sugerindo uma importante predisposição genética.<sup>42</sup>

### Etiopatogênese e fisiopatogênese

A etiologia da contratura de Dupuytren é pouco conhecida. Estudos têm demonstrado anormalidades cromossômicas não específicas nas avaliações citogenéticas dos nódulos de Dupuytren e frequente predisposição familiar, sugerindo um padrão autosômico dominante, com penetração variável. Além da influência familiar, demonstrou-se a associação com várias condições localizadas (traumatismos manuais de trabalhadores rurais) e doenças sistêmicas (diabetes, epilepsia) (Tabela 10.4).

A doença caracteriza-se por marcante proliferação de fibroblastos e hiperplasia vascular, seguidas pela deposição desordenada de grande quantidade de colágeno. Cerca de 25% do colágeno é do tipo III, que não está normalmente presente nas fáscias. O encontro de miofibroblastos tem sido de grande interesse, pois é provável que sejam responsáveis pela contração da fáscia e aumento da produção do colágeno tipo III. As prostaglandinas vasoativas, PGE2 e PGF2, estão presentes em concentrações aumentadas nos nódulos, influenciando a contratilidade dos miofibroblastos. Estudos experimentais implicam vários fatores de crescimento na patogenia da doença, como os fatores de crescimento dos fibroblastos, os derivados das plaquetas mitogênicos para as células da fáscia palmar e os

**TABELA 10.4** Condições associadas à contratura de Dupuytren

- Traumatismo
- Discopatia cervical
- Dedo em gatilho
- Síndrome do túnel do carpo
- Distrofia simpática reflexa
- Etilismo
- Epilepsia
- Diabetes
- Pneumonia crônica
- Neoplasia
- Indeterminada

fatores de crescimento transformadores b participando como potentes estimuladores da produção de colágeno.<sup>43</sup>

A produção de radicais livres derivados do oxigênio pode ter importante papel na patogênese da contratura de Dupuytren. A formação excessiva de superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila resulta em oclusão microvascular e isquemia da fáscia palmar, que pode ocasionar lesão tecidual e aumento da proliferação de fibroblastos. Na citometria de fluxo das células inflamatórias das lesões observaram-se predomínio dos linfócitos CD3 e aumento da expressão das proteínas da classe II do complexo de histocompatibilidade maior, sugerindo a possibilidade de tratar-se de uma desordem autoimune mediada por célula T. Uma associação entre contratura de Dupuytren, HLA-DR3 e autoanticorpos anticolágeno tem sido observada.<sup>44</sup>

### Diagnóstico

Do ponto de vista clínico, é importante a observação de 3 fases na evolução da doença:<sup>45</sup>

- **Fase proliferativa:** é a fase inicial, e manifesta-se pela formação de nódulos na região palmar das mãos e, posteriormente, “cordas fibrosas” que se irradiam para os dedos.
- **Fase involutiva:** nessa fase há achatamento e contração dos nódulos, processo responsável pela retração da pele e flexão dos dedos das mãos.
- **Fase residual:** com a involução completa, os nódulos desaparecem, permanecendo apenas focos de aderências e “cordas fibrosas” reacionais. É caracterizada por contratura em flexão das mãos, atrofia dos músculos das mãos e antebraços, rigidez e incapacidade funcional.

A contratura de Dupuytren afeta principalmente o lado ulnar das mãos, e o 4º, 5º e 3º dedos são acometidos em ordem decrescente de frequência. A evolução é variável; alguns pacientes apresentam leve incapacidade no decorrer de muitos anos, enquanto outros progridem rapidamente com deformidade severa e prejuízo da função da mão em um curto período de tempo. A ressonância magnética pode ser útil em abordar a extensão da celularidade e até mesmo o grau de atividade da lesão.

A associação da doença de Dupuytren com outras fibroses localizadas, tais como, fibromatose nodular plantar, fasciíte nodular da fáscia poplítea e doença de Peyronie, é chamada de “diátese” de Dupuytren.



## Tratamento

Até o momento, todos os tratamentos descritos são paliativos, pois nenhum deles é capaz de interromper o processo cicatricial, e visam aumentar a flexibilidade dos tendões flexores. O tratamento depende do grau de progressão e da gravidade das lesões. Os pacientes com doença leve devem ser orientados quanto ao uso de luvas protetoras acolchoadas durante tarefas manuais e à realização de fisioterapia, com calor local e exercícios de alongamento. Naqueles com lesões mais graves e sintomas persistentes, a infiltração de corticosteroide intralesional pode ser benéfica. A infiltração de corticosteroide tem demonstrado bons resultados somente em pacientes com quadro de início recente, porque naqueles com tecido cicatricial de longa evolução, os resultados não são satisfatórios.

Os autores sugerem que vários fatores como idade, história familiar, estágio da doença e atividade laborativa devem ser considerados antes da definição da opção cirúrgica. Alguns autores valorizam características anatômicas, como deformidade em flexão de 30° a 40° na metacarpofalangiana ou > 20° na interfalangiana proximal na indicação do procedimento. A intervenção cirúrgica tipo fasciectomia parcial ou total, com ou sem enxerto de pele, está indicada para pacientes com doença avançada e contratura digital progressiva > 30°. A técnica da “palma aberta” modificada, utilizando uma película de celulose, tem possibilitado resultados funcionais altamente satisfatórios.<sup>45</sup>

Outro procedimento cirúrgico descrito é a aponeurotomia percutânea com agulha, com a qual o cirurgião promove a desconexão da fáscia e do tendão aderidos, utilizando uma agulha inserida em vários pontos do seu trajeto na face palmar da mão e no quirodáctilo lateral. O procedimento é menos invasivo e reservado para casos em fases mais precoces e principalmente com contraturas localizadas em metacarpofalangianas.<sup>46</sup> Pode ser utilizado em associação com infiltração de corticosteroides com bons resultados e menor recorrência em 6 meses.<sup>47</sup> Entretanto, não tem boa eficácia em casos avançados, havendo maior risco de recorrência a longo prazo. As complicações descritas são microlesão de inervação do dedo, pseudoaneurismas e microtraumas no tendão flexor.

A infiltração de collagenase (*clostridia histolyticum collagenase*) também tem resultados benéficos em pacientes com estágio precoce da contratura, com recorrência baixa.<sup>48,49</sup> Os efeitos adversos locais são frequentes, como edema no local da injeção, hemorragia local, dor e até ruptura do tendão flexor.

Outras terapias descritas, como uso de órteses e radioterapia, não têm bons resultados ou suporte na literatura médica.

## Prognóstico

A evolução da doença é variável e não há terapia descrita que interrompa o processo de cicatrização. Em até 10% dos casos pode ocorrer regressão. Contudo, sem qualquer intervenção terapêutica, a doença pode progredir em 50% dos casos, em poucos anos. O risco de recorrência é maior nos pacientes jovens, com doença ativa bilateral, naqueles com forte história familiar e com lesões fibróticas ectópicas.<sup>50</sup>

## DEDO EM GATILHO (DEDO SALTANTE)

O dedo em gatilho caracteriza-se pela impossibilidade de extensão completa dos dedos após flexão máxima, como resultado

de tenossinovite estenosante do tendão flexor superficial sob a cabeça metacarpiana.

A flexão quase sempre se faz com facilidade, mas, ao forçar sua extensão, percebe-se “estalido” ou “salto”, como que ultrapassando um obstáculo. Esse fenômeno, chamado de “gatilho”, na maioria das vezes é doloroso. O polegar, o 2º e o 3º dedos são os mais acometidos. Frequentemente, observamos à palpação um nódulo doloroso na superfície palmar, próximo à articulação metacarpofalangiana. Dentre as causas mais frequentemente observadas, citam-se a artrite reumatoide, o diabetes e o hipotireoidismo. Eventualmente traumatismos locais, artrite microcristalina e infecções, incluindo a tuberculose e a esporotricose, têm sido associados ao dedo em gatilho. O diagnóstico é clínico, não necessitando de métodos complementares de imagem ou laboratoriais. A ultrassonografia pode auxiliar no tratamento por meio de técnicas de infiltração e cirúrgicas do ponto de gatilho.<sup>51</sup>

O tratamento baseia-se em redução das atividades manuais, fisioterapia com calor local e exercícios suaves, órtese para o dedo afetado (em extensão) e AINE. O tipo de órtese, com bloqueio da metacarpofalangiana ou com bloqueio até da interfalangiana distal, depende da apresentação clínica, função laborativa e atividades de lazer do paciente.<sup>52</sup>

A infiltração de corticosteroide na bainha do tendão afetado tem-se mostrado eficaz em mais de 90% dos casos, e o tempo médio de alívio tem sido de 2 anos. A infiltração local de corticosteroides é superior em eficácia à infiltração de outros fármacos, como anestésicos, e mesmo ao bloqueio anestésico, a curto e a longo prazo.<sup>53</sup>

O tratamento cirúrgico consiste na abertura do anel fibroso da bainha do tendão flexor dos dedos, sendo indicado para pacientes com sintomas crônicos e que não responderam ao tratamento clínico. O tratamento cirúrgico tem obtido melhores taxas de cura que o tratamento conservador em grupos pré-selecionados.<sup>54</sup>

## SÍNDROME DOLOROSA REGIONAL COMPLEXA

A síndrome dolorosa regional complexa é uma desordem que acomete os membros, caracterizada por uma associação de sinais e sintomas, como dor intensa, edema, disfunção vasomotora autonômica, limitação da mobilidade e desmineralização óssea regional. É frequentemente desencadeada por trauma, cirurgia ou evento vascular, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. É conhecida por diferentes terminologias, como distrofia simpática reflexa, algoneurodistrofia, atrofia de Sudeck, causalgia e síndrome ombro-mão, entre outras, mas atualmente o termo síndrome dolorosa regional complexa é considerado o que melhor caracteriza a doença.<sup>55</sup>

## Epidemiologia

A falta de informações sobre a incidência e a prevalência da síndrome dolorosa regional complexa pode ser explicada pelo frequente desconhecimento médico sobre a doença, pelo grande número de casos atípicos que não são diagnosticados e pela falta de critérios diagnósticos bem-definidos. Acomete predominantemente homens entre 40 e 60 anos, mas pode ocorrer em



qualquer faixa etária. As condições mais frequentemente associadas são lesão de partes moles (40%), fraturas (25%), infarto do miocárdio (12%) e acidente vascular cerebral (3%). A incidência da síndrome dolorosa regional complexa associada ao infarto do miocárdio e ao acidente vascular cerebral tem-se reduzido com as orientações atuais de deambulação precoce e mobilização passiva de membros em pacientes acamados. Os distúrbios emocionais podem ser importantes fatores precipitantes e estão associados aos quadros mais graves e que não respondem adequadamente ao tratamento. O diabetes, a hipertrigliceridemia e a distonia neurovegetativa parecem predispor ao desenvolvimento da síndrome, e, em cerca de 25% dos pacientes, o fator precipitante não é identificado (Tabela 10.5).<sup>56,57</sup>

### Etiopatogênese

Apesar de a patogênese da síndrome dolorosa regional complexa ainda não ter sido totalmente esclarecida, acredita-se que a base do processo seja um distúrbio do sistema nervoso autônomo. A teoria mais aceita é a de que as fibras dos axônios lesados, ao se tornarem mais sensíveis à pressão e às aminas simpáticas, desencadeariam reflexos patológicos, provocando distúrbios vasculares periféricos. A liberação de mediadores inflamatórios séricos e neuropeptídeos (substância P, peptídeo Y e gene de calcitonina relacionada com peptídeo) está entre os mecanismos propostos para explicar a dor persistente e a alodinia. Os níveis séricos da interleucina 8 e dos receptores I/II do fator de necrose tumoral são maiores nos pacientes com síndrome dolorosa regional complexa quando comparados com controles.<sup>58</sup>

Estudos sugerem que fatores genéticos podem estar envolvidos na patogênese da síndrome dolorosa regional complexa. A presença de antígenos do complexo de histocompatibilidade

maior do tipo HLA-A3, B7 e DR2(15) foi observada com frequência 2 vezes maior nos pacientes do que nos controles. Em 5 dos 6 pacientes que foram HLADR2 observou-se resistência ao tratamento, sugerindo um possível componente genético nos casos com pior resposta terapêutica.<sup>59</sup>

### Quadro clínico

O diagnóstico da síndrome dolorosa regional complexa requer a presença de dor regional e alterações sensoriais, seguindo claramente um evento desencadeante. A dor é de uma intensidade maior que o esperado para o trauma desencadeador e é frequentemente associada a edema, alteração da cor da pele, mudança da temperatura e sudorese.

Dois tipos de síndrome dolorosa regional complexa são reconhecidos:<sup>55</sup>

- **Tipo I:** corresponde aos pacientes com síndrome dolorosa regional complexa sem uma lesão de nervo definida, e representa cerca de 90% das apresentações clínicas.
- **Tipo II:** formalmente chamado causalgia, refere-se a casos em que existe uma lesão de nervo definida.

Em 1958, Steinbrocker *et al.* descreveram 3 estágios clínicos distintos da síndrome, validados por estudos clínicos até hoje:<sup>60</sup>

- **Estágio I:** é a chamada fase hipertrófica, com duração média de 3 a 6 meses e caracterizada por dor, edema e distúrbios vasomotores que podem atingir a mão (50% dos casos), ombro ou ambos (17%). A dor é quase sempre súbita, tipo “choque” ou “queimação”, e de intensidade que varia de leve dolorimento a uma dor lancinante, desencadeada pelo simples toque. A pele torna-se quente, avermelhada, brilhante, com sudorese excessiva e, frequentemente, com hipoestesia em luva. Observa-se, em alguns casos, redução ou aumento no crescimento dos pelos e unhas (Figura 10.8).
- **Estágio II:** é a fase distrófica, que também pode durar de 3 a 6 meses. Manifesta-se pela resolução parcial de alguns dos sintomas do estágio I, seguida de induração da pele, atrofia do tecido subcutâneo, redução da força dos músculos intrínsecos, espessamento da cápsula articular e rigidez com deformidade em flexão dos dedos.

**TABELA 10.5** Condições associadas à Síndrome Dolorosa Regional Complexa

Trauma
Distúrbios neurológicos
Traumatismo craniano
Acidente vascular cerebral
Convulsões
Doença de Parkinson
Lesões medulares
Neuralgia pós-herpética
Neuropatia periférica
Distúrbios osteoarticulares
Doenças cervicais
Lesão do manguito rotador
Insuficiência coronariana
Personalidade histérica
Medicamentos
Anticonvulsivantes
Barbitúricos
Tuberculostáticos
Outras
Queimaduras
Lesões vasculares
Gravidez
Tuberculose pulmonar
Idiopática



**FIGURA 10.8** Síndrome dolorosa regional complexa: alterações iniciais da síndrome revelam edema global da mão esquerda.



- **Estágio III:** é a fase atrófica (sequela), caracterizada por desaparecimento da dor e instabilidade vasomotora, com predominância de atrofia e contratura do segmento acometido. Os estudos mostram que muitos pacientes não passam pelas 3 fases ou sofrem sobreposição de uma delas, e nem sempre os episódios são isolados, podendo – com menor frequência – ser bilaterais ou migratórios. Deve-se destacar também que a síndrome dolorosa regional complexa não se restringe aos membros superiores, podendo acometer pé, joelho, quadril e, raramente, coluna vertebral. A presença de um componente psicológico tem sido observada, com predominância da labilidade emocional, histeria, ansiedade e depressão.<sup>61</sup>

### Diagnóstico diferencial

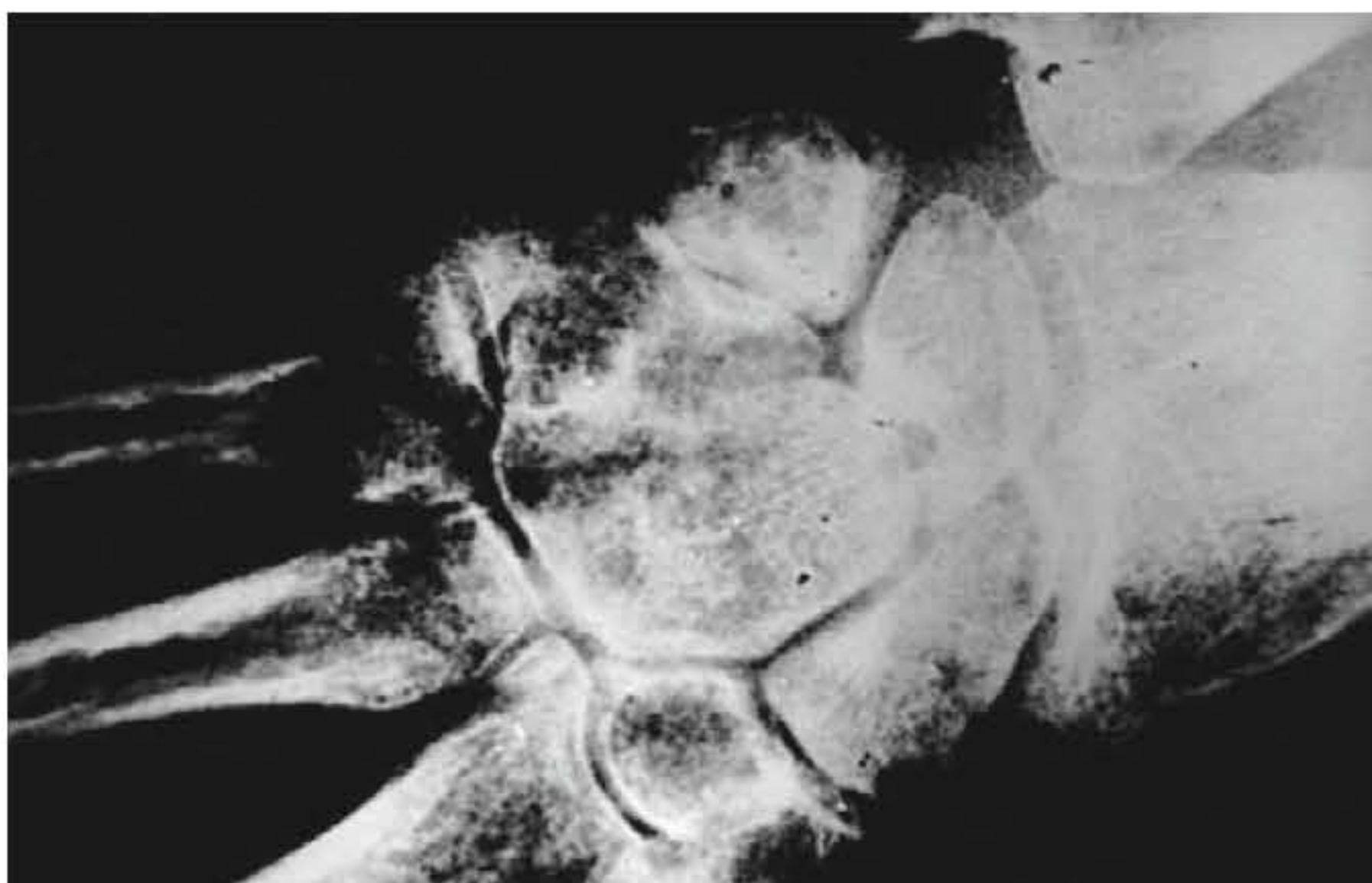
A síndrome dolorosa regional complexa, principalmente a forma incompleta e atípica, pode ser confundida com várias doenças, em decorrência da larga variedade de sinais clínicos. A forma unifocal deve ser diferenciada da artrite infecciosa, inflamatória ou cristalina, e, nos estágios tardios, a esclerodermia e a contratura de Dupuytren devem ser excluídas. O diagnóstico diferencial deve ser realizado também com neurose de ansiedade, edema linfático e venoso, tromboflebite, isquemia arterial, reação inflamatória secundária à fratura recente, osteomielite tuberculosa e piogênica e infecção de partes moles.<sup>62</sup>

### Exames complementares

O diagnóstico da síndrome dolorosa regional complexa é clínico, porém alguns exames podem auxiliar na definição do quadro e do controle do tratamento.

#### RADIOLOGIA

No estudo radiológico do segmento atingido, podem ser vistos edema dos tecidos moles e uma osteoporose regional. A osteoporose aparece somente após várias semanas ou meses, e geralmente é localizada (mosqueada) nas fases precoces, e difusa nas fases tardias (Figura 10.9). Em fases avançadas, podem



**FIGURA 10.9** Síndrome dolorosa regional complexa: ossos do carpo e metacarpianos com osteoporose salpicada e espaço articular normal.

acontecer, raramente, alterações radiológicas, como subluxação, novas formações ósseas e alterações degenerativas extensas. As alterações radiológicas podem não aparecer durante toda a evolução da síndrome, especialmente em crianças, cujas radiografias são normais em 70% dos casos. Em toda evolução da doença, o espaço articular é preservado, e não ocorre esclerose óssea.<sup>63</sup>

#### CINTILOGRAFIA ÓSSEA

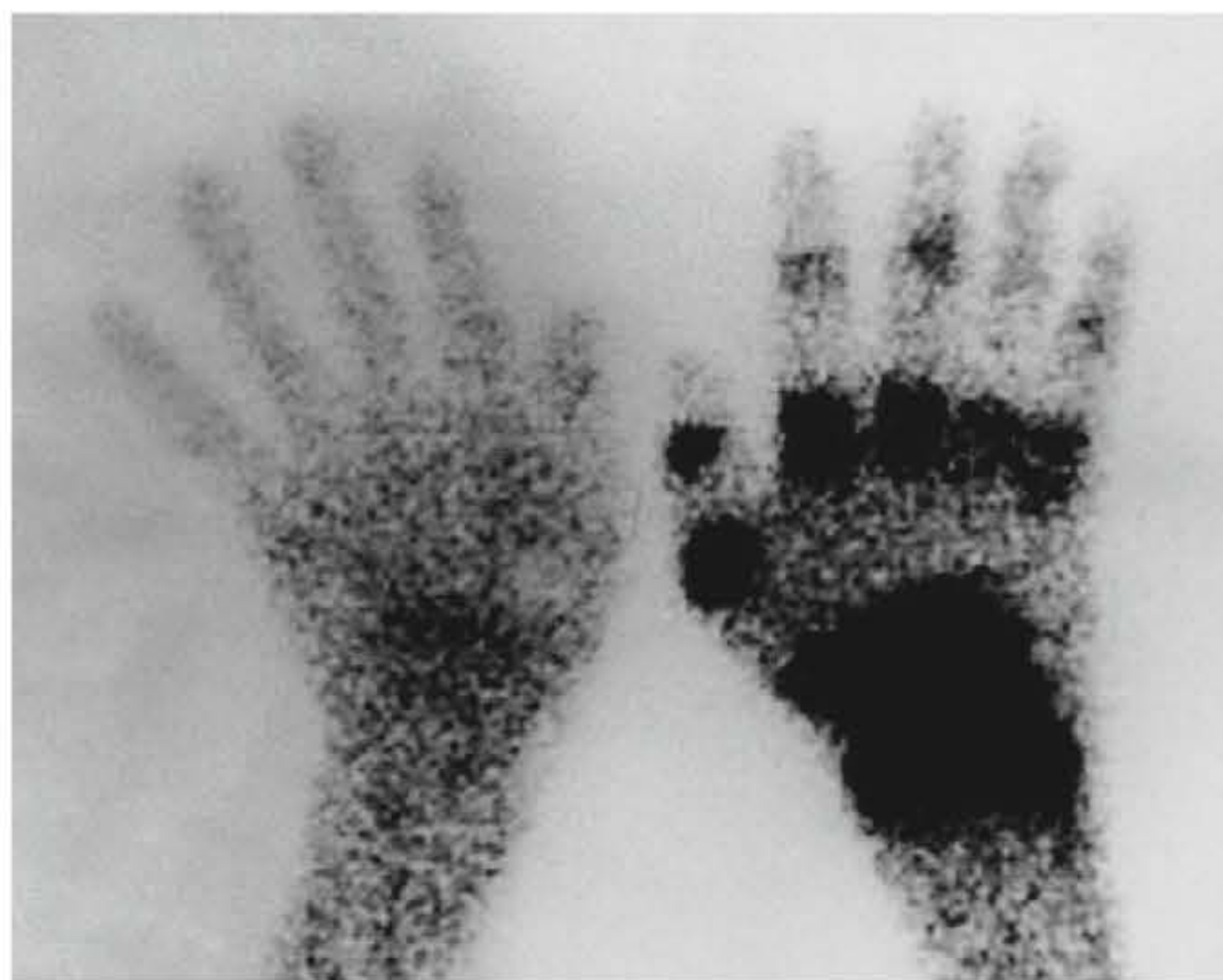
A cintilografia óssea demonstra precocemente uma captação aumentada quando é realizada com albumina e bisfosfonatos marcados com tecnécio (Tc99), que aparece antes de qualquer alteração radiológica. Em crianças ou adultos jovens, ao contrário dos adultos, pode ser observada marcante redução da captação óssea em mais de 65% dos casos. A cintilografia deve ser realizada nos estágios I e II da síndrome dolorosa regional complexa, e é de valor limitado quando realizada após 6 meses do início dos sintomas. Apresenta maior sensibilidade (97% *versus* 73%) e especificidade (86% *versus* 57%) quando comparada com a radiografia simples (Figura 10.10).<sup>64</sup>

#### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A tomografia computadorizada pode mostrar áreas de osteoporose, principalmente no estágio III, mas ainda não está definido se ela é mais sensível ou específica que a cintilografia ou a radiografia simples em qualquer estágio da síndrome. Considerando custo, irradiação e experiência limitada com o uso de tomografia computadorizada, tem sido sugerido não a indicar como teste diagnóstico na síndrome dolorosa regional complexa.<sup>65</sup>

#### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) pode apresentar alterações em todas as fases da doença nos pacientes com a síndrome dolorosa regional complexa e pode ser particularmente útil para



**FIGURA 10.10** Síndrome dolorosa regional complexa: a cintilografia mostra uma hipercaptação nas regiões articulares da mão direita.



identificar a doença em estágio 1 e 3. Geralmente mostra alterações inespecíficas, como espessamento cutâneo, aumento de contraste tecidual, edema de partes moles e, em pacientes no estágio III, atrofia muscular.<sup>66</sup>

### LABORATÓRIO

Quanto à avaliação laboratorial, a síndrome dolorosa regional complexa, por si só, não causa alterações que possam fornecer indicações diagnósticas.

### Tratamento

O melhor tratamento da síndrome dolorosa regional complexa é a prevenção. A mobilização precoce nos casos de fratura e pós-operatório pode reduzir o risco do desenvolvimento desta síndrome. Nos pacientes com fratura de punho, o tratamento profilático com vitamina C (500-1.500 mg/dia) também pode contribuir para a prevenção da síndrome.<sup>67</sup>

É fundamental a abordagem multidisciplinar e intervenção terapêutica precoce, para evitar as sequelas irreversíveis do estágio III. O tratamento tem como objetivos controlar a dor, reduzir a estase vascular, evitar contratura e retração capsular e reduzir a ansiedade e a depressão do paciente.

Os agentes terapêuticos indicados têm sido analgésicos, AINE, antidepressivos, calcitonina nasal, corticosteroides, anticonvulsivantes e os bisfosfonatos. Os AINE são as drogas de escolha para o controle da dor, apesar da necessidade usual de analgésicos mais potentes como os opioides nos casos graves.

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina) reduzem a dor, além de auxiliarem no tratamento do componente psíquico do quadro. Os anticonvulsivantes são benéficos no tratamento da dor crônica, principalmente nos casos com hiperalgesia e alodinia. Trabalhos recentes têm demonstrado bons resultados do tratamento da síndrome dolorosa regional complexa tipo I com gabapentina, pregabalina e lamotrigina.<sup>68</sup>

Um grupo de especialistas em dor crônica desenvolveu um consenso, que sugere iniciar o tratamento da dor da síndrome dolorosa regional complexa com um antidepressivo tricíclico associado a um anticonvulsivante e a um AINE, e para aqueles com dor intensa, acrescentar um opioide.<sup>69</sup>

O corticosteroide pode ser útil para o tratamento da fase edematosa, nas primeiras 4 a 6 semanas de instalação, em dose fracionada de 30-80 mg/dia, com redução rápida quando o paciente apresentar melhora do quadro. O tratamento com corticosteroide com baixas doses, contínuo, pode ser necessário por um período prolongado nos casos graves. Os dados sugerem que pacientes com a doença em estágio III não respondem ao tratamento com corticosteroide.<sup>70</sup>

A calcitonina (200 UI 2 vezes ao dia) tem sido indicada no tratamento da síndrome dolorosa regional complexa porque retarda a reabsorção óssea e possui efeitos analgésicos. A revisão sistemática realizada em 2001 concluiu que a calcitonina “parece ser efetiva” no tratamento da dor da síndrome dolorosa regional complexa, mas os resultados não são convincentes. Alguns autores indicam a calcitonina e a fisioterapia para os pacientes que persistem com quadro leve a moderado apesar do tratamento com AINE e antidepressivo tricíclico.<sup>71</sup>

Os bisfosfonatos, que são indicados para prevenir reabsorção óssea, também podem ser úteis para alívio da dor. Estudos com pamidronato e alendronato mostraram bons resultados, no entanto, o pamidronato pode causar hipocalcemia sintomática, e 40% dos pacientes que inicialmente apresentaram melhora com o tratamento com alendronato evoluíram com recidiva.<sup>72</sup>

Caso os tratamentos descritos anteriormente não sejam efetivos dentro de 3 semanas, o bloqueio ganglionar simpático seletivo deve ser realizado. Realiza-se o bloqueio do gânglio estrelado para os membros superiores, e o da cadeia simpática lombar para os membros inferiores. O bloqueio simpático pode ser realizado pela infiltração, na cadeia simpática, de anestésico local, como a lidocaína, ou pela administração endovenosa no membro afetado, isolado pelo torniquete pneumático, de uma mistura de anestésico local e de agentes bloqueadores alfa (p. ex., guanitidina) ou de lidocaína e metilprednisolona. Os trabalhos têm demonstrado resultados promissores com os bloqueios descritos. Para os casos crônicos e resistentes ao tratamento, tem sido sugerida a administração epidural de baixas doses de morfina, quetamina e bupivacaína, intermitentemente, durante 3 a 6 meses, com resultado satisfatório.<sup>73</sup>

Em relação à fisioterapia, a mobilização ativa precoce e o correto posicionamento do segmento afetado permitem evitar retrações e deformações tardias. Tem sido descrito, com resultados inconclusivos, o uso de ultrassom, eletroterapia e hidroterapia. A imobilização, principalmente com órteses, pode intensificar as manifestações clínicas.<sup>74</sup>

É também importante a abordagem do componente emocional, com psicoterapia e medicação apropriada, que permitem maior adesão do paciente ao tratamento e, em consequência, resolução mais rápida do processo.<sup>75</sup> Estudo sugeriu que o tabagismo pode ser fator de risco para síndrome dolorosa regional complexa, portanto os pacientes devem ser aconselhados a interromperem o uso do cigarro.<sup>76</sup>

### Prognóstico

O tempo de restabelecimento completo é variável, de meses a anos. Embora a evolução, com frequência, seja benigna, alguns pacientes evoluem com sequelas definitivas, formas recorrentes ou polifocais, caracterizadas por envolvimento simultâneo de múltiplas áreas articulares e complicações graves, como infecção, úlcera, edema crônico, distonia e mioclonia.

A incidência de casos resistentes ao tratamento e com evolução insatisfatória é maior no grupo de pacientes com duração da síndrome superior a 12 meses, no grupo com doença nos estágios II e III, em casos com associação de lesão ou compressão neural como consequência de trauma inicial, e nos pacientes em que a síndrome se inicia com redução da temperatura da pele da extremidade acometida.<sup>77</sup>

Diante de tais informações e da prevalência não desprezível da síndrome, é necessário um alto índice de suspeição, para o diagnóstico e tratamento precoces.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tosti R, Jennings J, Sowards JM. Lateral epicondylitis of the elbow. *Am J Med.* 2013; 126(4):357 e1-6.



2. Waseem M, Nuhmani S, Ram CS, Sachin Y. Lateral epicondylitis: A review of the literature. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2012; 25(2):131-42.
3. Walz DM, Newman JS, Konin GP, Ross G. Epicondylitis: Pathogenesis, imaging, and treatment. *Radiographics.* 2010; 30(1):167-84.
4. Wolf JM, Ozer K, Scott F, Gordon MJ, Williams AE. Comparison of autologous blood, corticosteroid, and saline injection in the treatment of lateral epicondylitis: A prospective, randomized, controlled multicenter study. *The Journal of hand surgery.* 2011; 36(8):1269-72.
5. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: A double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2011; 39(6):1200-8.
6. Galvin R, Callaghan C, Chan WS, Dimitrov BD, Fahey T. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40(6):585-7.
7. Mondelli M, Giannini F, Ballerini M, Ginanneschi F, Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *Journal of the neurological sciences.* 2005; 234(1-2):5-10.
8. Latinovic R, Gulliford MC, Hughes RA. Incidence of common compressive neuropathies in primary care. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006; 77(2):263-5.
9. Campbell WW. Ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle & nerve.* 2000; 23(4):450-2.
10. Rinkel WD, Schreuders TA, Koes BW, Huisstede BM. Current Evidence for Effectiveness of Interventions for Cubital Tunnel Syndrome, Radial Tunnel Syndrome, Instability, or Bursitis of the Elbow: A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2013 Mar 24. [Epub ahead of print]
11. Radunovic G, Vlad V, Micu MC, Nestorova R, Petranova T, Porta F et al. Ultrasound assessment of the elbow. *Med Ultrason.* 2012; 14(2):141-6.
12. Wenzke DR. MR imaging of the elbow in the injured athlete. *Radiol Clin North Am.* 2013; 51(2):195-213.
13. Del Buono A, Franceschi F, Palumbo A, Denaro V, Maffulli N. Diagnosis and management of olecranon bursitis. *Surgeon.* 2012; 10(5):297-300.
14. Hariri S, McAdams TR. Nerve injuries about the elbow. *Clin Sports Med.* 2010; 29(4):655-75.
15. Toussaint CP, Zager EL. What's new in common upper extremity entrapment neuropathies. *Neurosurg Clin N Am.* 2008; 19(4): 573-81.
16. Andreisek G, Crook DW, Burg D, Marincek B, Weishaupt D. Peripheral neuropathies of the median, radial, and ulnar nerves: MR imaging features. *Radiographics.* 2006; 26(5):1267-87.
17. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2007; 335:343.
18. Keir PJ, Rempel DM. Pathomechanics of peripheral nerve loading. Evidence in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther.* 2005; 18:259.
19. Bland JD. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: More complex than was thought? *Muscle Nerve.* 2005; 32:527.
20. van Dijk MA, Reitsma JB, Fischer JC, Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Clin Chem.* 2003; 49:1437.
21. Herbison GJ, Teng C, Martin JH, Ditunno JF Jr. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Phys Med.* 1973; 52:68.
22. Gell N, Werner RA, Franzblau A et al. A longitudinal study of industrial and clerical workers: Incidence of carpal tunnel syndrome and assessment of risk factors. *J Occup Rehabil.* 2005; 15:47.
23. Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S et al. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: A twin study. *Arthritis Rheum.* 2002; 47:275.
24. Preston DC, Shapiro BE. Median neuropathy. In: *Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic correlations.* Boston: Butterworth-Heinemann. 1998; 231.
25. D'Arcy CA, McGee S. The rational clinical examination. Does this patient have carpal tunnel syndrome? *JAMA.* 2000; 283:3110.
26. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2002; 58:1597.
27. Muller M, Tsui D, Schnurr R et al. Effectiveness of hand therapy interventions in primary management of carpal tunnel syndrome: A systematic review. *J Hand Ther.* 2004; 17:210.
28. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1990; 15:106.
29. Gooch CL, Mitten DJ. Treatment of carpal tunnel syndrome: Is there a role for local corticosteroid injection? *Neurology.* 2005; 64:2006.
30. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H et al. Long-term effectiveness of steroid injections and splinting in mild and moderate carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci.* 2004; 25:48.
31. O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; :CD003219.
32. Capasso M, Manzoli C, Uncini A. Management of extreme carpal tunnel syndrome: Evidence from a long-term follow-up study. *Muscle Nerve.* 2009; 40:86.
33. Naidu SH, Fisher J, Heistand M, Kothari MJ. Median nerve function in patients undergoing carpal tunnel release: Pre- and post-op nerve conductions. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2003; 43:393.
34. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; :CD001552.
35. Bachoura A, Jacoby SM. Ulnar tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am.* 2012; 43(4):467-74.
36. Clarke MT, Lyall HA, Grant JW et al. The histopathology of de Quervain's disease. *J Hand Surg Br.* 1998; 23:732-4.
37. Dawson C, Mudgal CS. Staged description of the Finkelstein test. *The Journal of hand surgery.* 2010; 35(9):1513-5.
38. Bodor M, Fullerton B. Ultrasonography of the hand, wrist, and elbow. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010 Aug; 21(3):509-31.
39. Huisstede BM, van Middelkoop M, Randsdorp MS, Glerum S, Koes BW. Effectiveness of interventions of specific complaints of the arm, neck, and/or shoulder: 3 musculoskeletal disorders of the hand. An update. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91(2):298-314.
40. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for de Quervain's tenosynovitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2009(3):CD005616.
41. Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, Meyboom-DeJong B. Randomised controlled trial of local corticosteroid injections for de Quervain's tenosynovitis in general practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009; 10:131.
42. Ross DC. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 1999; 15:53-62.
43. Forrester HB, Temple-Smith P, Ham S, de Kretser D, Southwick G, Sprung CN. Genome-wide analysis using exon arrays demonstrates an important role for expression of extra-cellular matrix, fibrotic control and tissue remodelling genes in Dupuytren's disease. *PLoS One.* 2013; 8(3):e59056.



44. Paulis G, Brancato T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: Therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012; 11(1):48-57.
45. Trojan TH, Chu SM. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2007 Jul 1; 76(1):86-9.
46. McMillan C, Binhammer P. Steroid injection and needle aponeurotomy for Dupuytren contracture: a randomized, controlled study. *The Journal of hand surgery*. 2012; 37(7):1307-12.
47. Pess GM, Pess RM, Pess RA. Results of needle aponeurotomy for Dupuytren contracture in over 1,000 fingers. *The Journal of hand surgery*. 2012; 37(4):651-6.
48. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *The Journal of hand surgery*. 2007; 32(6):767-74.
49. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(10):968-79.
50. Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Jonsson T. Eighteen years follow-up study of the clinical manifestations and progression of Dupuytren's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001; 30(1):31-4.
51. Rajeswaran G, Lee JC, Eckersley R, Katsarma E, Healy JC. Ultrasound-guided percutaneous release of the annular pulley in trigger digit. *Eur Radiol*. 2009; 19(9):2232-7.
52. Tarbhai K, Hannah S, von Schroeder HP. Trigger finger treatment: A comparison of 2 splint designs. *The Journal of hand surgery*. 2012; 37(2):243-9, 9 e1.
53. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for trigger finger in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(1):CD005617.
54. Sato ES, Gomes Dos Santos JB, Belloti JC, Albertoni WM, Faloppa F. Treatment of trigger finger: Randomized clinical trial comparing the methods of corticosteroid injection, percutaneous release and open surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(1):93-9.
55. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al. Reflex sympathetic dystrophy: Changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63:127.
56. O'Brien SJ, Ngeow J, Gibney MA et al. Reflex sympathetic dystrophy of the knee. Causes, diagnosis, and treatment. *Am J Sports Med*. 1995; 23:655.
57. Geertzen JH, de Bruijn H, de Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: Early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994; 75:442.
58. Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J et al. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2006; 22:235.
59. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: A pilot study. *Clin J Pain*. 1994; 10:210.
60. Steinbrocker O, Argyros TG. The shoulder-hand syndrome: Present status as a diagnostic and therapeutic entity. *Med Clin North Am*. 1958; 42:1533.
61. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993; 342:1012.
62. Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM. *Soft Tissue Rheumatic Pain: Recognition, Management, Prevention*. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996. p.116.
63. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med*. 1976; 60:332.
64. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. *J Hand Surg Am*. 2012; 37:288.
65. Sambrook P, Champion GD. Reflex sympathetic dystrophy; characteristic changes in bone on CT scan. *J Rheumatol*. 1990; 17:1425.
66. Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ et al. Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material. *Radiology*. 1995; 195:211.
67. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:1424.
68. Mellick LB, Mellick GA. Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med*. 1995; 13:96.
69. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: Report of an expert panel. *Pain Pract*. 2002; 2:1.
70. Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: A randomized controlled trial. *QJM*. 2006; 99:89.
71. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): A research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21:511.
72. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y et al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3690.
73. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain*. 1998; 14:216.
74. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T et al. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81:49.
75. Bruehl S, Chung OY. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin J Pain*. 2006; 22:430.
76. An HS, Hawthorne KB, Jackson WT. Reflex sympathetic dystrophy and cigarette smoking. *J Hand Surg Am*. 1988; 13:458.
77. Zyluk A. Complex regional pain syndrome type I. Risk factors, prevention and risk of recurrence. *J Hand Surg Br*. 2004; 29:334.



## Quadril

Sérgio Nogueira Drumond

Fernando Corradi Fonseca Drumond

### INTRODUÇÃO

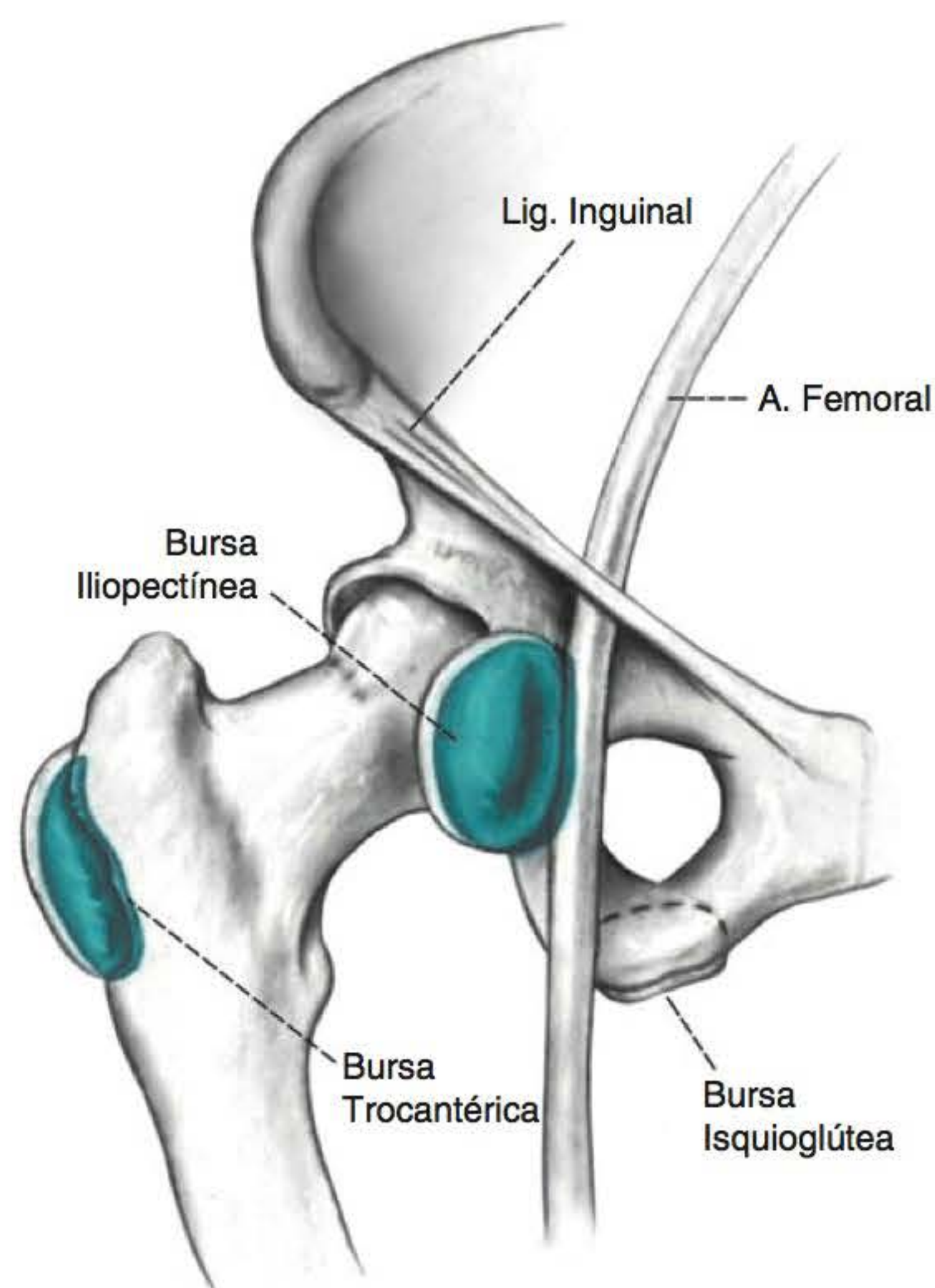
A articulação do quadril apresenta inúmeras afecções que se agrupam nas doenças do tipo congênito, de desenvolvimento e adquiridas. Essa articulação é de extrema importância na marcha e no suporte do peso corporal, e sua disfunção provoca claudicação e dor durante a locomoção. É também uma articulação com grande mobilidade, permitindo ao homem ajustar-se ao meio ambiente e exercer diferentes atividades profissionais e atléticas.

### ANATOMIA BÁSICA E BIOMECÂNICA

A articulação do quadril é do tipo esferoidal e composta do acetábulo e da cabeça femoral. Trata-se de uma articulação do tipo bola-soquete, que lhe dá ampla mobilidade combinada com grande estabilidade. A estabilidade do quadril é assegurada pela profunda inserção da cabeça femoral no acetábulo, pela resistente cápsula fibrosa e pelos poderosos grupos musculares que cruzam a articulação promovendo estabilidade adicional e considerável alavanca para exercer sua força de ação. Além dos músculos e ligamentos, há estruturas que agem protegendo a articulação em suas saliências ósseas, como as bursas (Figura 11.1). As mais importantes são a trocanteriana e a ileopectínea, não raro causas de síndromes dolorosas. Também a musculatura pode ser origem de dor, como a síndrome dolorosa do músculo piriforme, que pode ser de difícil diagnóstico.

A função do quadril é múltipla e inclui locomoção, sustentação de peso, mobilidade articular pela articulação coxofemoral e a defesa dos órgãos pélvicos. Para exercer essas funções, o quadril apresenta estruturas e disposições peculiares que são únicas: sua cápsula é formada por tecido fibroso denso e reforçada pelos ligamentos iliofemoral, ísquio capsular e pubocapsular, o que a torna uma das estruturas mais resistentes do corpo humano. A cápsula alterna relaxamento e tensionamento em diferentes

posições do quadril, o que permite sua função estabilizadora e funcional sem limitar a grande mobilidade. A estabilidade máxima do quadril ocorre em ortostatismo ao suportar peso. Para permitir ampla mobilidade, a porção proximal do fêmur tem aspecto de um lampião suportado por um poste. Esse sistema de forças baseia-se em um arranjo anatômico em que o *calcar femoralis*, uma formação óssea densa, suporta o maior esforço



**FIGURA 11.1** A Figura mostra as três principais bursas do quadril na posição anatômica. A bursa trocantérica é a mais frequentemente afetada.



de todo o corpo humano. Ao andar, subir escadas e correr, o corpo humano tem de desenvolver forças de elevada grandeza, principalmente para equilibrar a pelve e manter o movimento oscilatório uniforme e harmônico da marcha.

Nosso organismo procura usar a gravidade associada ao mínimo possível de força muscular, para produzir marcha mais eficiente em relação ao dispêndio energético. Uma análise das forças que agem no quadril pode ser feita tomando como exemplo um paciente com apoio monopodálico, bipodálico e com o uso de bengala na mão contrária. Quando se está de pé sobre as duas pernas, a força exercida em cada um dos quadris é da metade do peso corporal. Se essa pessoa se apoia em uma das pernas, o quadril sujeito ao apoio sustentará cerca de quatro vezes o peso corporal. Se a pessoa está correndo, essa articulação em apoio monopodal ficará sujeita a forças ainda maiores, devido à aceleração, gravidade e ação muscular adicional. Já o uso de bengala na mão contrária, ao atuar como um grande braço de alavanca, pode reduzir cerca de 8-10 vezes a carga sobre esse quadril. Uma recomendação clássica dos ortopedistas ingleses é sugerir aos pacientes que não jogue fora a bengala mesmo após a sua condição ter sido melhorada após o tratamento cirúrgico. Tais dados mostram que um quadril com paralisia muscular ou disfunção do médio glúteo, subluxação, instabilidade ou doenças degenerativas é obrigado a suportar forças muito mais intensas, agravando a dor e a dificuldade de marcha.<sup>1</sup>

## EXAME FÍSICO

Para o exame do quadril, o paciente se deita em decúbito dorsal, com o mínimo de roupa da cintura para baixo. Um aspecto sempre importante é o encurtamento do membro inferior: avalia-se o encurtamento real através da medida crista ilíaca-maléolo medial e o encurtamento aparente pelo comprimento linha umbilical-maléolo medial. Observar o nível do trocanter e das cristas, com atenção para a linha de Nelaton e o triângulo de Bryant. A amplitude de movimentos deve ser pesquisada em seis direções: flexão e extensão, abdução e adução, rotação interna e rotação externa. O teste para contratura de flexão do quadril e do reto femoral é conhecido como teste de Ely (Figura 11.2). O teste é feito com o paciente em decúbito ventral na mesa de exame. Segura-se o tornozelo do lado examinado e flete-se o joelho passivamente. Em caso de contratura do reto femoral ocorrerá flexão do quadril, que vai elevar a pelve. Esse teste é positivo para contratura dos flexores do quadril em geral. Pode ser observado em doenças como artrose, sequelas de pólio e paralisia cerebral, e por contratura do reto por injeções de medicamentos na porção anterior da coxa. Há um teste para determinar o acometimento do quadril de um lado e da sacroilíaca contralateral, que é o teste de Fabere, calcanhar no joelho ou Patrick (Figura 11.3). Esse teste é usado para detectar alterações da mobilidade e degeneração do quadril sem diferenciar qual movimento está limitado. Determina-se a mobilidade em flexão, abdução e rotação externa. As iniciais desses movimentos foram usadas por Patrick para designar o teste.<sup>2</sup>

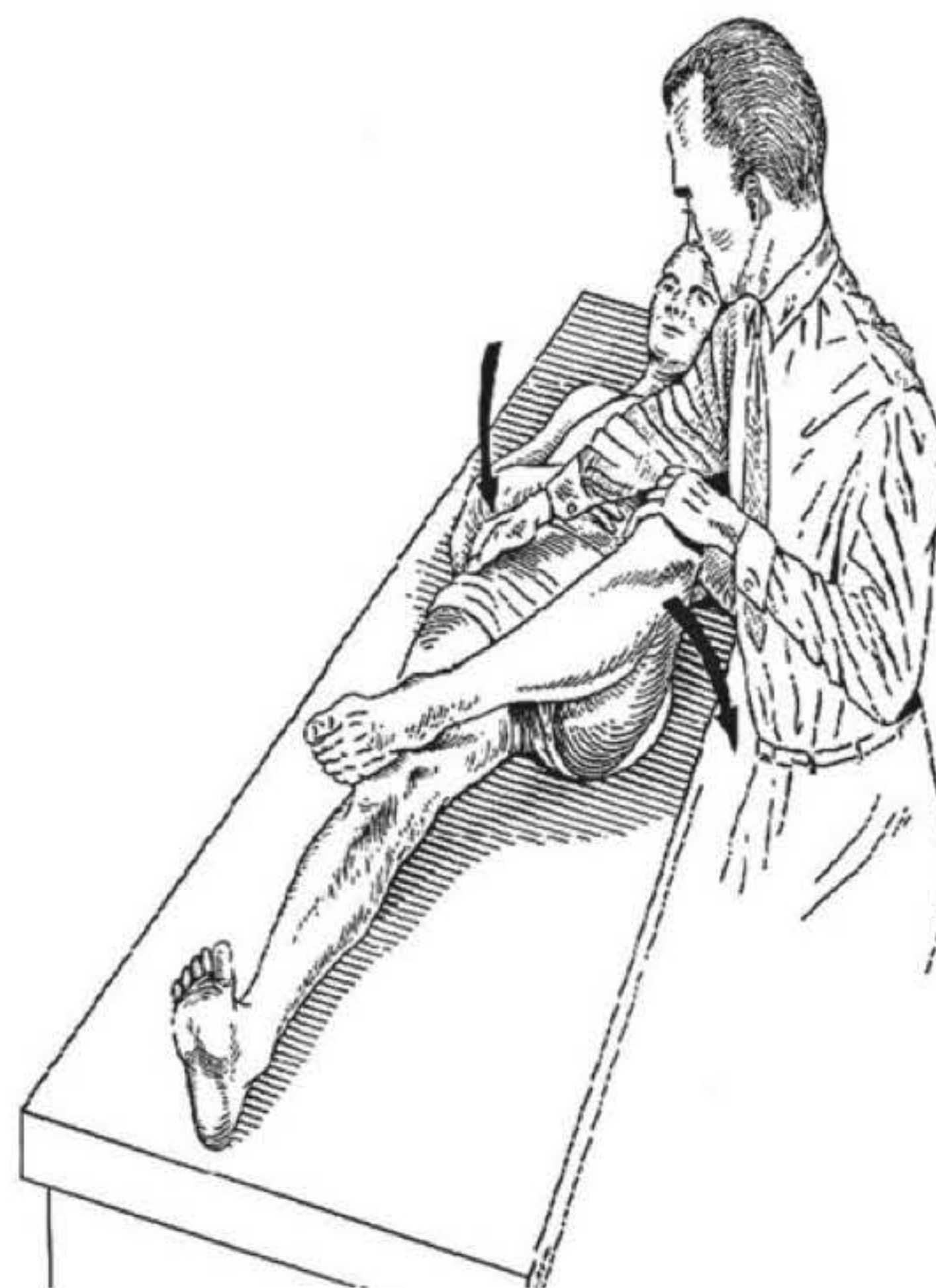
A dor no quadril do lado testado ou a limitação dos movimentos indica teste positivo para doença do quadril do mesmo lado. Se a dor for referida na sacroilíaca contralateral, indicará



**FIGURA 11.2** O teste de Ely é utilizado para avaliar contratura do músculo reto femoral.

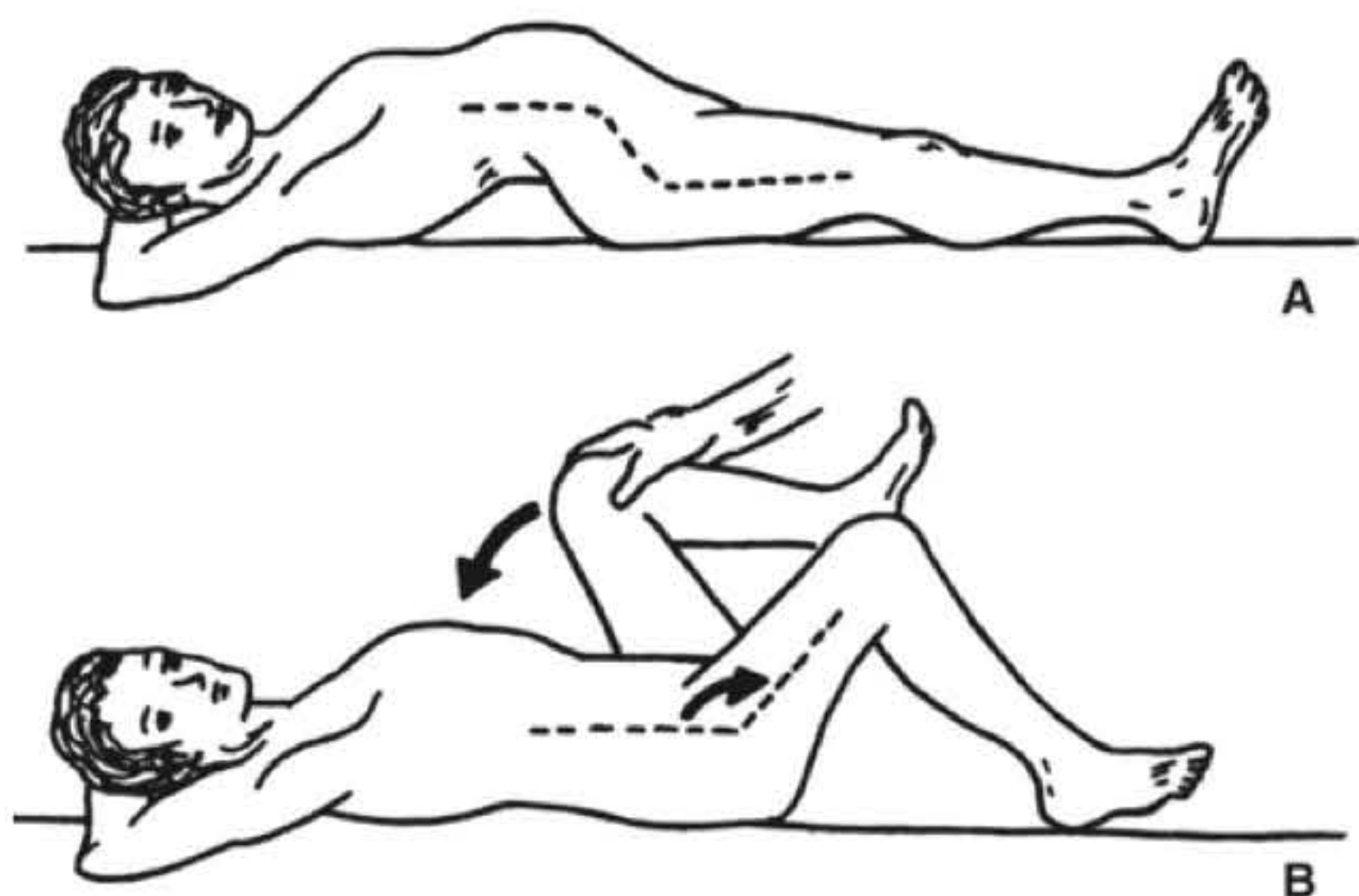
doença dessa articulação. O teste é mais conhecido e mais usado para avaliar as articulações sacroilíacas.

A extensão é obrigatoriamente pesquisada, fazendo-se a anulação da lordose lombar pela clássica manobra de Thomas (Figura 11.4). Essa manobra permite avaliar a presença de deformidade em flexão fixa do quadril, muitas vezes mascarada pelo aumento da lordose lombar. A flexão passiva do quadril contralateral retifica a coluna lombar e revela a amplitude real da deformidade em flexão, comum após doenças como sequela de artrite séptica, poliomielite, artrose degenerativa, entre outras. Um movimento que, se limitado, prejudica de modo importante a marcha e a função do quadril é a abdução, que deve ser pesquisada primeiro passivamente, com o paciente deitado. Ao testar a abdução de um quadril, a pelve deve ser estabilizada. Faz-se isso abduzindo também o quadril contralateral e deixando que a perna caia sobre o outro lado da mesa. O joelho fletido com a perna caída contralateralmente permitirá que o quadril



**FIGURA 11.3** Teste de Fabere ou Patrick para avaliar quadril doloroso e doença da sacroilíaca contralateral.





**FIGURA 11.4** A manobra de Thomas permite determinar a presença de deformidade em flexão do quadril que fica mascarada pela lordose lombar. A manobra anula a lordose lombar e expõe a deformidade em flexão.

do lado do examinador seja avaliado corretamente em sua amplitude de abdução – manobra de Appley (Figura 11.5). No exame muscular, a pesquisa mais importante refere-se à força ativa dos abdutores (músculo glúteo médio). A abdução ativa é de extrema importância no exame do quadril, podendo-se dizer que, se um quadril tem abdução ampla, em geral não há nada de errado com ele. Entretanto, se não abduz completamente deve-se considerar a presença de diferentes doenças ortopédicas. A abdução pode ser também avaliada de modo funcional, através da manobra de Trendelenburg (Figura 11.6).<sup>3</sup>

Se o sinal de Trendelenburg está positivo, há um problema grave no quadril, apesar de o exame não ser específico para nenhuma doença. O método clássico de se fazer o teste é pedir ao paciente que se apoie de modo alternado em uma e outra perna, para observar se há queda de pelve do lado em que não



**FIGURA 11.5** A manobra de Appley trava a coxofemoral contralateral deixando se cair a perna para fora da mesa. O lado pesquisado mostrará a abdução real.

está apoiado. Como esse sinal define a presença de um mecanismo abductor deficiente, quando positivo o médio glúteo não consegue nivelar a pelve, e esta cai do lado contrário. Na Figura 11.6, o sinal é positivo do lado direito, e a pelve esquerda desnivela. A presença do sinal de Trendelenburg positivo indica que a musculatura glútea está paralisada, como na poliomielite, nas distrofias musculares progressivas e em doenças em que o fulcro articular está prejudicado, como na artrose, na doença de Perthes e na luxação do quadril.

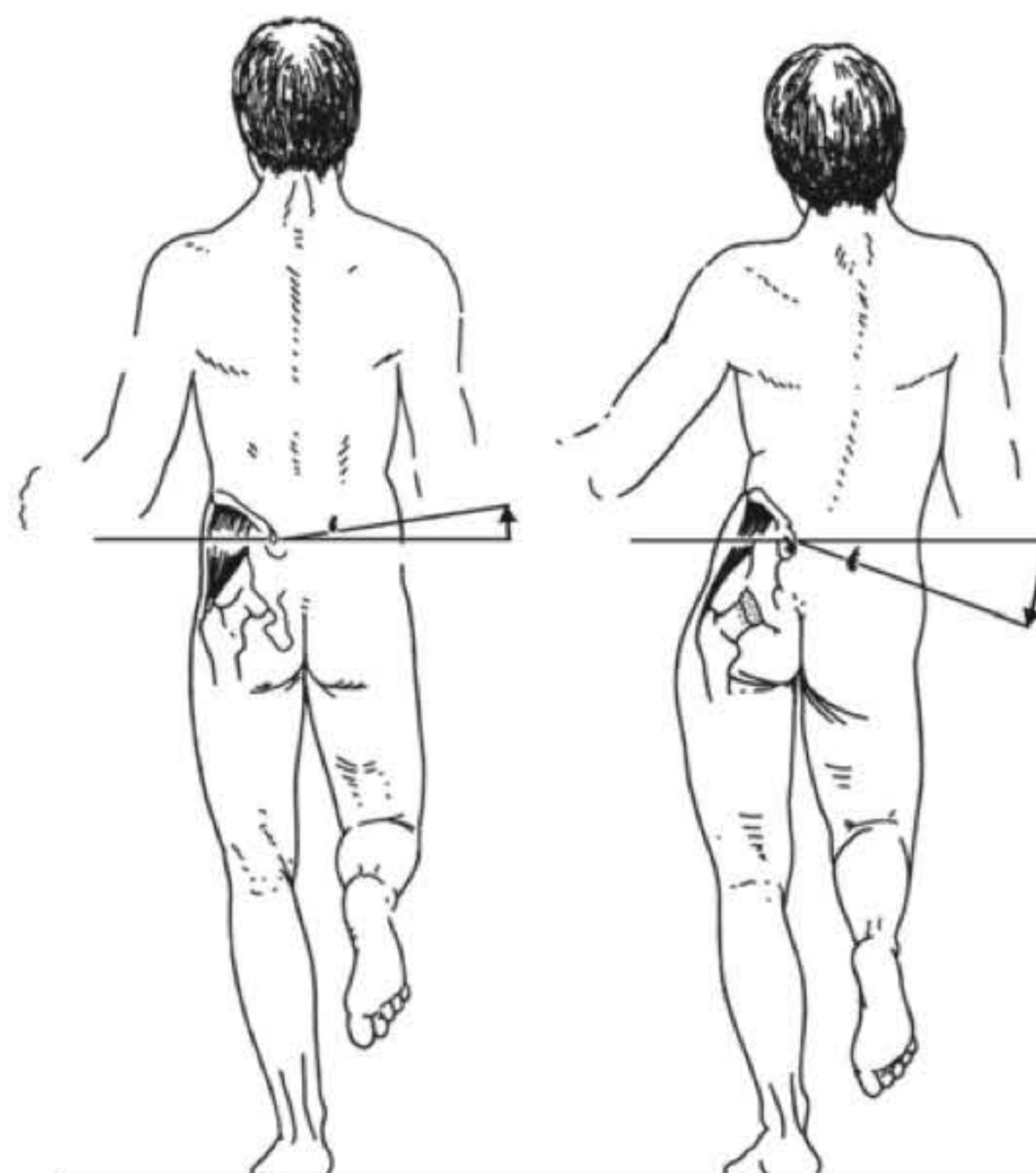
## DOENÇAS E SÍNDROMES DO QUADRIL

Grande número das patologias que afetam o quadril do adulto inicia-se em fases precoces da vida, às vezes no útero, no lactente, infância e adolescência. Muitas dessas doenças não foram tratadas, só o foram de modo insuficiente ou até mesmo foram tratadas corretamente, mas continuam bastante graves para produzirem dor e incapacidade na vida adulta. A Tabela 11.1 mostra as doenças, sua cronologia de aparecimento e relação com a idade do paciente. Esse quadro cronológico serve de base ao diagnóstico das doenças do quadril.

## OSTEOARTROSE DO QUADRIL

### CONCEITO, SINONÍMIA E CLASSIFICAÇÃO

A osteoartrite do quadril (OA) ou coxartrose é uma doença articular degenerativa. Tem vasta sinonímia: artrose senil do quadril, artrite deformante e artrite hipertrófica. A coxartrose, juntamente com as artroses degenerativas das outras articulações, é a doença articular mais comum, provocando dor e incapacidade em mais de 13% da população adulta do mundo. Essa doença de evolução lenta e progressiva era considerada uma condição



**FIGURA 11.6** Quando o paciente se apoia na perna com fraqueza de médio glúteo a bacia do lado contralateral não se eleva – este é o sinal positivo indicando doença do quadril.



**TABELA 11.1** Algoritmo das doenças do quadril

Nascimento	Displasia do quadril Osteopetrose do quadril Luxação congênita
1 a 2 anos	Artrite séptica do quadril
2 a 4 anos	Tuberculose do quadril Coxa vara congênita Sinovite transitória
4 a 10 anos	Doença de Legg-Perthes Psoíte Doença de Still
10 a 16 anos	Epifisiólise proximal do fêmur Tumores benignos Osteocondrite dissecante do quadril Espondilite anquilosante no quadril Artrose secundária a displasia
Adulto jovem	Tumores malignos Osteonecrose Osteoporose transitória Edema ósseo Fratura por insuficiência da cabeça femoral Osteocondromatose Bursite do quadril Tumores malignos
Meia idade	Artrite reumatoide Artrose secundária a outras doenças Osteonecrose Tumores metastáticos
Idade avançada	Doença de Paget Artrose primária

inerente à idade e consequência inexorável da força da gravidade sobre as articulações. O nome doença articular degenerativa tenta ligar a doença ao processo de envelhecimento, sugerindo que a condição evolui inevitavelmente com o avançar da idade, o que não é mais aceito pelos ortopedistas.

O termo osteoartrite implica a admissão de uma etiologia inflamatória que não se verifica nessa doença: o aspecto inflamatório seria uma resposta local aos processos de destruição articular. Hoje admite-se que a coxartrose é uma doença não inflamatória que afeta a cartilagem articular, o osso subcondral, os ligamentos, a cápsula, a membrana sinovial e os músculos periarticulares. O processo não ocorre apenas na cartilagem, porém esse seria o fator patológico mais importante: degeneração da cartilagem com fibrilação, fissuras, ulcerações e um completo adelgaçamento dessa cartilagem, diminuindo o espaço articular radiográfico. Tradicionalmente, a osteoartrite é dividida em primária ou secundária. Na osteoartrite primária, os fatores etiológicos não são conhecidos, e na osteoartrite secundária esses fatores são conhecidos e se devem a uma série de diferentes processos patológicos, traumáticos ou não traumáticos. Nem todas as articulações são igualmente acometidas pela osteoartrite: os quadris e joelhos são mais atingidos, e isso provavelmente se relaciona com a teoria da evolução – quando os seres humanos tornaram-se bípedes, as articulações dos quadris e joelhos não souberam lidar com a nova posição e, devido ao maior suporte de peso, têm tendência a degenerar.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A coxartrose é uma doença de caráter crônico, de evolução lenta e sem repercussões sistêmicas. Juntamente com a articulação dos joelhos, que são articulações que suportam peso, consiste no mais frequente grupo de doenças articulares incapacitantes em todo o mundo. Um estudo americano mostra que a coxartrose acomete 240/100.000 pessoas por ano nos Estados Unidos. A coxartrose é incomum em adultos antes dos 40 anos e extremamente comum após os 60 anos. A osteoartrite primária do quadril é uma doença extremamente frequente na Inglaterra e nos Estados Unidos. Na Inglaterra chega a ser um problema gravíssimo de saúde pública. A maioria dos adultos de ambos os sexos, acima de 60 anos, tem elevada possibilidade de apresentar coxartrose.

No Brasil, o INSS mostrou que 10,6% dos benefícios em um ano se devem a doenças osteoarticulares, sendo 7,8% de osteoartrite. A Sociedade Brasileira de Reumatologia estima que existam no Brasil cerca de 16 milhões de reumáticos, sendo dois milhões de indivíduos com osteoartrite em geral.

Epidemiologicamente pode-se definir os fatores de risco para o aparecimento dessa doença. São fatores bem conhecidos a obesidade, os distúrbios hormonais como a acromegalia, traumas repetitivos, conformação articular alterada, como na epifisiólise proximal do fêmur, displasia e doença de Perthes, hipermobilidade articular, fatores genéticos e hereditários, doenças prévias da articulação, como artrite séptica, doença de Paget, artrite reumatoide e gota.<sup>4</sup>

## ETIOLOGIA

A coxartrose não tem causa única, mas uma variedade de condições que levam ao estágio final comum. Pode surgir na ausência de uma causa definida e é considerada como primária ou idiopática. Há forte associação de coxartrose primária e idade mais avançada do paciente. A coxartrose pode se desenvolver a partir de uma série de doenças e condições, como traumas, infecções e uma variedade de entidades congênitas, de desenvolvimento, de crescimento, metabólicas e neurológicas. A coxartrose secundária, em geral, acomete grupos mais jovens de pacientes. Um exemplo clássico de artrose secundária precoce é a que se desenvolve em quadris displásicos.

As causas da coxartrose podem ser variadas, como é mostrado na Tabela 11.2.

## PATOLOGIA E PATOGÊNESE

O primeiro sinal visível de coxartrose é a fibrilação das áreas superficiais da cartilagem, que perde seu aspecto liso, brilhante e uniforme. Com a progressão da doença aparecem fissuras, a cartilagem se torna rugosa, e as fendas atingem o osso subcondral. Com o aprofundamento das fissuras e com o desnudamento ósseo subcondral inicia-se a formação de esclerose, cistos e corpos livres articulares, provocando uma sinovite reacional. Histologicamente, o processo acomete os condrócitos, que são células capazes de sintetizar colágeno, proteoglicanos e enzimas denominadas proteases. Essas células mantêm a homeostase da cartilagem normal, em que a velocidade de síntese da matriz extracelular se iguala à velocidade de degradação. Alterações que



**TABELA 11.2** Etiologia da artrose

<b>Causas locais</b>	
• Traumatismo prévio	Fraturas Luxações Instabilidade ligamentar
• Condições nutricionais	Raquitismo
• Luxação e displasias congênitas	Manipulação forçada
• Distúrbios vasculares	Necrose isquêmica Doença de Legg-Perthes Osteocondrite dissecante
• Infecções na infância	Artrite séptica Tuberculose
• Doenças que interferem com a inervação da articulação	Doença de Charcot Mielomeningocele
• Doenças hematológicas	Hemofilia Drepanocitose ou Anemia falciforme
• Doenças metabólicas	Gota Ocronose Doença de Gaucher
<b>Causas constitucionais e ambientais</b>	Obesidade Hipotireoidismo
<b>Causas genéticas</b>	Fator racial Processo normal de envelhecimento

provocam a coxartrose levam os condrócitos a perder sua habilidade de manter a matriz, que perde sua resistência e elasticidade, provocando destruição dessa cartilagem.<sup>4</sup>

## CLÍNICA

A afecção desenvolve-se insidiosamente e, geralmente, o paciente não sabe quando começou. A doença é crônica desde o início e é diagnosticada pelo aumento da fadiga, dor inguinal que se irradia para o joelho, claudicação e rigidez articular. A diminuição da mobilidade afeta primeiramente a extensão, a rotação interna e a abdução. Logo o paciente apresenta dificuldade de calçar sapatos e cortar as unhas dos pés. A dor é progressiva,

iniciando-se aos grandes e médios esforços, posteriormente apresentando-se com atividades mínimas. Pode tornar-se grave e intensa, aparecendo em repouso ou à noite durante o sono. O paciente consegue andar distâncias cada vez menores. Há bloqueios e atritos articulares. O membro se posta deformado em flexão, adução e rotação externa. É difícil sentar e levantar em fase mais tardia. Por fim, o quadril torna-se rígido, a força muscular diminuída, a atitude viciosa está presente, o paciente engorda e, embora a saúde geral seja boa, o sofrimento é contínuo. O prognóstico não afeta a vida, mas sua qualidade, por sua evolução irreversível e progressiva.

## AValiação DAS Condições CLínicas DO PACIENTE

A avaliação clínica pode ser bem estabelecida pelo método de Merle d'Aubigné, Postel e Charnley (Tabela 11.3).<sup>5</sup> Essa avaliação considera o grau de dor, a amplitude de movimentos e a marcha dos pacientes e é o parâmetro para a avaliação do tratamento cirúrgico das artroplastias totais do quadril em artrose e outras doenças.

## EXAME FÍSICO DA COXARTROSE

No exame do quadril artrósico pode ser notada a marcha do paciente, constatando-se claudicação com rotação externa do membro e encurtamento, que pode ser observado pelo desnível do ombro e presença de lordose lombar. Há evidente atrofia do membro em casos mais avançados. Frequentemente, há uma deformidade em flexão oculta pela hiperlordose. Essa deformidade pode ser demonstrada pela manobra de Thomas, que anula a hiperlordose. A deformidade em adução ou limitação da abdução é também clássica e pode ser observada pela manobra de Appley. O sinal de Trendelenburg está presente na artrose do quadril. Ao exame, nota-se limitação generalizada da amplitude de movimentos, principalmente da rotação interna e da abdução. Os testes de Patrick e de Ely ajudam a determinar o grau de acometimento.

**TABELA 11.3** Avaliação clínica das artroses<sup>5</sup>

Dores	Mobilidade	Marcha
1 Dores muito fortes impedindo o sono	Nula; Atitude viciosa	Acamado, ou alguns metros com duas bengalas ou muletas
2 Dores fortes durante a marcha impedindo qualquer atividade	Atitude favorável 0° a 30°	Duração e distância muito limitadas com ou sem bengalas
3 Dores fortes, mas toleráveis; Atividade limitada	30° – 70°	Limitada a menos de uma hora sem bengala, difícil sem apoio. É possível posição de pé prolongada
4 Dores somente após fadiga, desaparecem rapidamente com o repouso	70° – 140°	Marcha e posição de pé prolongadas com bengala, limitadas sem apoio
5 Dores muito leves ou intermitentes; Dores ao iniciar a marcha; Atividade normal	140° – 200°	Posição de pé prolongada e marcha sem bengala; Claudicação
6 Sem dores	200° – 300°	Normal



## ESTAGIAMENTO RADIOGRÁFICO

Os sistemas de avaliação radiográfica tentam estagiar a gravidade da artrose com base no aspecto radiográfico. Entretanto, deve-se sempre considerar que a clínica é soberana e há, frequentemente, dissociação clinicorradiográfica, em que pacientes com grave sintomatologia têm aspecto radiográfico de degeneração pouco avançada e casos radiográficos avançados com pouca clínica. Esse fato é importante ao se indicar o tratamento, principalmente quando se deve operar o paciente. Um dos sistemas de estagiamento radiográfico mais simples e fácil de usar é o de Pearson e Riddell,<sup>6</sup> que é mostrado na Tabela 11.4, e que utiliza as alterações degenerativas na ordem de aparecimento nas avaliações radiográficas dos pacientes.

**TABELA 11.4** Estagiamento radiográfico das artroses<sup>6</sup>

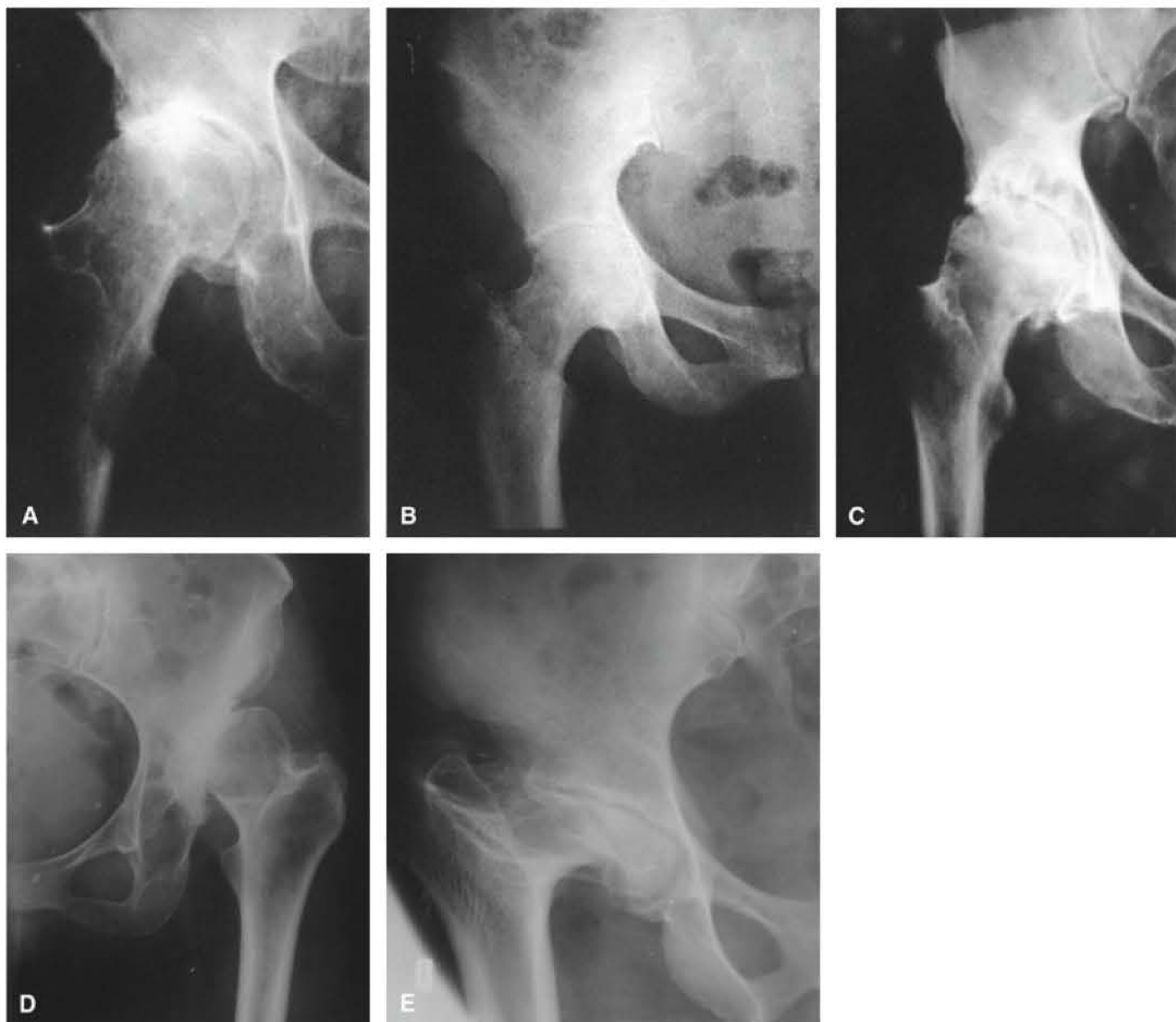
Estágio 1	Perda do espaço articular
Estágio 2	Esclerose subcondral e osteofitos
Estágio 3	Formação de cistos
Estágio 4	Subluxação e achatamento da cabeça femoral

## CLASSIFICAÇÃO DAS ARTROSES

As classificações da coxartrose podem levar em consideração vários aspectos, como gravidade, localização do processo em relação ao quadril e a biologia. Bombelli<sup>7</sup> classificou a coxartrose em três tipos de acordo com o comportamento biológico: atrófica, normotrófica e hipertrófica. A classificação radiográfica foi sistematizada por Bombelli e Mendes<sup>8</sup> e é mostrada na Tabela 11.5. Essa classificação permite definir a causa clínica provável, ajuda a prever o prognóstico e orienta o tipo de cirurgia reconstrutiva necessária. A classificação assume os termos primários e secundários, relacionados com a etiologia, aceitos universalmente (Figura 11.7).

**TABELA 11.5** Classificação radiográfica morfológica<sup>7,8</sup>

<b>Artrose</b>	Artrose incipiente Polar ou superior Concêntrica ou intermediária Medial Protrusa Destrutiva
<b>Secundária</b>	Displásica Coxa magna (Residual)



**FIGURA 11.7** Classificação de Bombelli e Mendes. **A.** Artrose primária do tipo Polar ou Superior. **B.** Artrose primária do tipo Medial ou Central. **C.** Artrose primária do tipo Concêntrica ou Intermediária. **D.** Artrose secundária do tipo Displásica. **E.** Artrose secundária do tipo Cabeça Magna ou Oblíqua.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ao lado do quadro clínico, as radiografias confirmam o diagnóstico, principalmente em caso de coxartrose primária; nas formas secundárias, o aspecto radiográfico pode ser enganador. É importante fazer o diagnóstico etiológico, principalmente naqueles pacientes em que a evolução da doença é diferente. O tratamento medicamentoso pode variar muito ou ser específico, e o tratamento cirúrgico pode ser totalmente diverso. A artrite reumatoide é um dos diagnósticos diferenciais de importância: os sinais inflamatórios são intensos, persistentes e de difícil controle, e a rigidez matinal é prolongada. As radiografias mostram diminuição do espaço articular e osteoporose difusa. Não há osteófitos, mas pode haver cistos.

A necrose avascular ou osteonecrose da cabeça femoral acomete pacientes de meia-idade, com passado de uso de corticosteroide, alcoolismo, gota, disbarismos, drepanocitose e outros achados epidemiológicos. A doença, em geral, evolui de modo rápido para a incapacidade. As radiografias mostram aspectos característicos, como halo esclerótico na cabeça femoral, sinal da crescente e afundamento segmentar da cabeça. O tratamento difere da coxartrose e é, em geral, feito com descompressão e enxerto ósseo, nas fases iniciais, e artroplastia total do quadril, nas fases tardias. Algumas artroses ditas secundárias, como doença de Gaucher e doença de Paget, apresentam aspectos clínicos e radiográficos diferentes da coxartrose clássica e têm tratamento específico.

Outras artroses secundárias são representadas pela doença de Charcot (relacionada com hanseníase, sífilis tardia e ausência congênita de dor), artrites sépticas do quadril e artrite hemofílica, entidades distintas que devem ter o diagnóstico clínico bem definido para se estabelecer os tratamentos clínico e ortopédico adequados. A artrose secundária pós-traumática é muito frequente, sendo representada, principalmente, pela fratura de acetábulo, que pode se seguir a tratamentos conservadores ou cirúrgicos.

## TRATAMENTO CONSERVADOR DA ARTROSE DO QUADRIL

A terapia não farmacológica deve incluir exercícios leves regulares, de preferência na água, redução de atividades, redução do peso e uso de bengala. O uso da bengala na mão oposta do paciente reduz em até nove vezes o peso transmitido ao quadril doente.

O analgésico preferido é o paracetamol, que pode ser usado por longos períodos na terapia analgésica oral. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser indicados nos pacientes que não respondem ao paracetamol. Os fármacos de ação duradoura na osteoartrite (SYSADOA – *symptomatic slow acting drugs on osteoarthritis*), como sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, diacereína, insaponificáveis de abacate e soja e ácido hialurônico, têm efeito sintomático e podem auxiliar na regeneração da cartilagem. Novos medicamentos à base de colágeno têm sido introduzidos no tratamento clínico da artrose.

As injeções de ácido hialurônico podem ser feitas em caso de ineficiência dos tratamentos farmacológicos referidos e quando

o tratamento cirúrgico não pode ser ainda efetuado por algum motivo. As infiltrações de corticosteroide devem ser usadas com parcimônia.

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DA COXARTROSE

O tratamento cirúrgico é necessário em presença de dor persistente e deformidade progressiva. A limitação da amplitude não é indicação para operação se apenas uma articulação é acometida. No entanto, está indicada em caso de envolvimento bilateral ou múltiplo. A principal indicação para o tratamento cirúrgico é a dor não controlada com o tratamento conservador.

As contraindicações para o tratamento cirúrgico são o estado geral do paciente, a idade muito elevada e a presença de infecção. Os procedimentos adotados para o tratamento da coxartrose são: osteotomias angulares, artrodeses e artroplastias do quadril.

### Artrodese

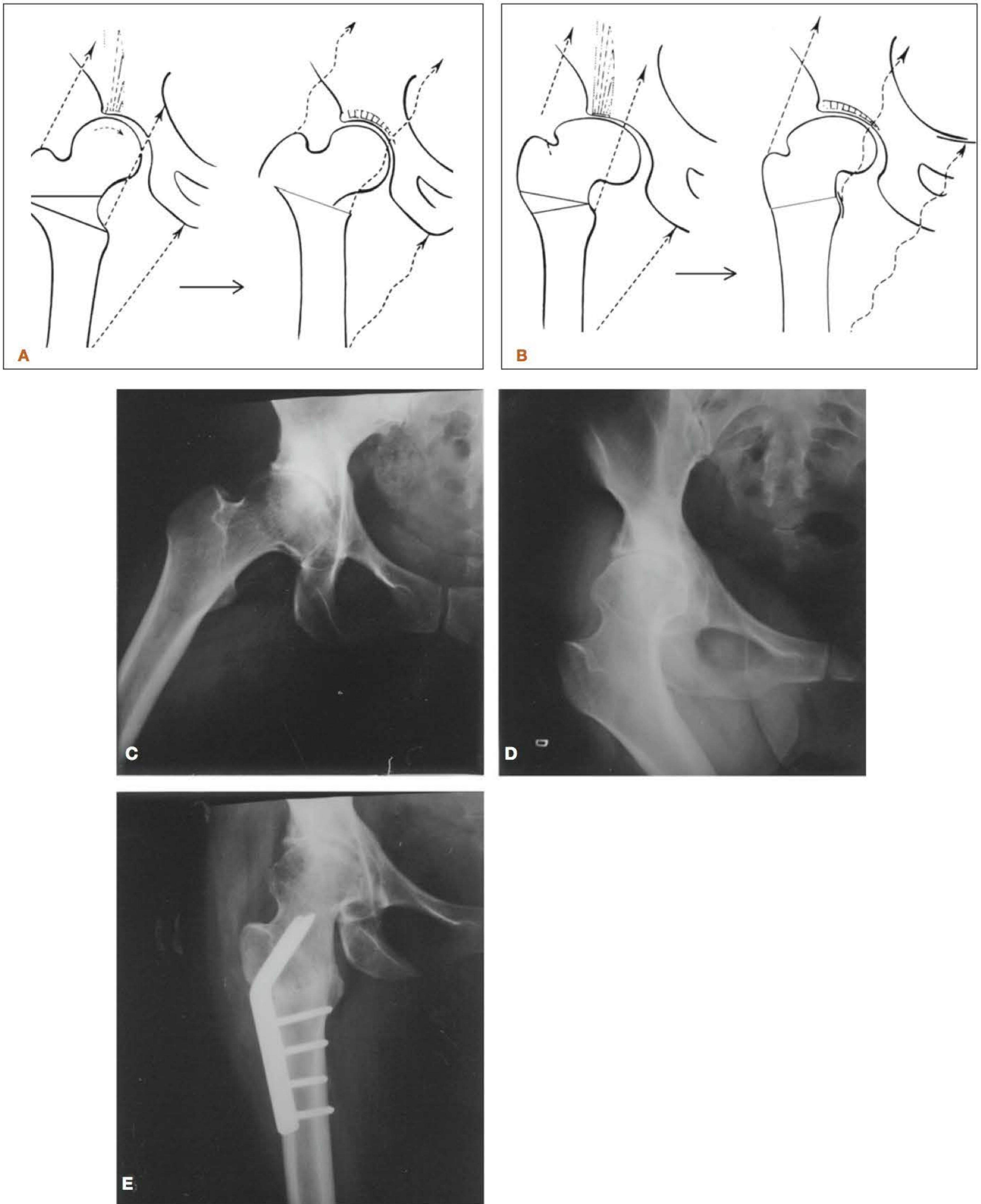
A artrodese do quadril ou fusão articular está indicada na osteoartrite do quadril unilateral, em que a artrose avançada produz dor intensa e o quadril já está rígido. Em geral, essa incapacidade não é causa de queixas do paciente, que já está acostumado com a rigidez e a limitação presentes por vários anos. A artrodese é um procedimento aconselhado em pessoas jovens, que fazem trabalho pesado, nos quais a osteotomia não mais está indicada e a artroplastia é temerária. Está contraindicada em comprometimentos bilaterais ou em pacientes com acometimento importante da coluna lombar ou joelho homolateral.

### Osteotomias

As osteotomias proximais do fêmur foram muito utilizadas antes do advento das artroplastias. A razão precisa para o alívio da dor após a osteotomia não é bem conhecida: sabe-se que há fatores mecânicos e biológicos para a melhora do quadro doloroso.

Nenhum tipo de osteotomia é adequado para todo tipo de coxartrose, e todo caso deve ser submetido a estudo funcional, com radiografias em adução e abdução para avaliar em que situação a cabeça se encaixa melhor no acetábulo. Se a cabeça femoral centra-se melhor em abdução, faz-se osteotomia varizante ou adutora (Figura 11.8A). Se a cabeça femoral centra-se melhor em adução, faz-se osteotomia valgizante ou abduutora (Figura 11.8B). Para osteotomia varizante, é pré-requisito a presença de abdução maior que o ângulo da osteotomia. Para osteotomia valgizante, é pré-requisito que o paciente apresente grau de adução superior ao ângulo da osteotomia. O quadril não deve ter acometimento bilateral, não pode ser reumatoide ou ter amplitude de movimento inferior a 70° para que a osteotomia dê bom resultado. O estudo funcional em adução e abdução, com osteotomia valgizante, é mostrado na Figura 11.8C e 11.8D. Considerou-se que a centralização era melhor em adução e optou-se, então, por osteotomia de valgização (Figura 11.8 E).





**FIGURA 11.8** **A.** Esquema mostra cabeça femoral submetida a osteotomia varizante com melhora da superfície de contato fêmur-acetábulo. **B.** Esquema mostra cabeça femoral submetida a osteotomia valgizante com melhora da superfície de contato fêmur-acetábulo. **C.** e **D.** Estudo funcional pré-operatório em abdução e adução da coxofemoral a fim de orientar o tipo de osteotomia. **E.** Considerou-se que a centragem era melhor em adução e optou-se então por osteotomia de valgização.



## Artroplastias do quadril

A artroplastia total do quadril é o mais comum e o mais bem-sucedido tratamento para as artroses avançadas do quadril. Esse procedimento evoluiu muito nas últimas décadas devido à melhoria do projeto das próteses, disponibilidade de materiais mais bem tolerados pelo organismo e que produzem menos desgaste e menor quantidade de resíduos. Foram importantes na melhoria dos resultados desses procedimentos as manufaturas mais aperfeiçoadas das próteses, a melhor compreensão da biomecânica do quadril, os melhores acessos e técnicas cirúrgicas, além de profilaxia mais eficiente das complicações, principalmente das infecções e tromboembolismo.

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DAS ARTROPLASTIAS TOTAIS DO QUADRIL

A indicação clássica de artroplastia total do quadril consiste na sua realização em pacientes com articulação artrítica dolorosa e incapacitante que não mais responde ao tratamento conservador. A limitação da amplitude da articulação, encurtamento do membro, perda funcional e mesmo alterações radiográficas importantes sem dor não representa indicação absoluta para uma artroplastia total do quadril.

A idade do paciente é um dado importante porque, além de as próteses disponíveis não apresentarem durabilidade por toda a vida do paciente, na maioria dos casos os jovens com atividade intensa diminuem a sobrevida da prótese. Assim, as próteses totais do quadril devem ser reservadas para pacientes mais idosos, considerando-se sempre quando possível um procedimento cirúrgico alternativo ou a manutenção de medidas conservadoras por tempo mais longo.

No entanto, em certas ocasiões e certas doenças, os procedimentos são aceitos em faixas etárias mais baixas. São os casos de indivíduos jovens com doenças inflamatórias ou sistêmicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso e espondilite anquilosante. São também indicações em pacientes mais jovens a artrose degenerativa bilateral e a osteonecrose bilateral, entre outras condições muito incapacitantes.

Algumas condições traumáticas hoje são consideradas indicações indiscutíveis, como sequelas de fraturas do colo do fêmur, fraturas complicadas do colo do fêmur e fraturas recentes do colo do fêmur em pacientes acima de 65 anos. As displasias do quadril com dor e incapacidade, e sequelas de algumas doenças como Paget, osteopetrose, sinovite vilonodular e anquiloses de qualquer etiologia, são indicações especiais em casos com muita dor e incapacidade.

As contraindicações absolutas para as artroplastias totais do quadril são as infecções ativas no local ou mesmo de caráter sistêmico. São contraindicações relativas os distúrbios neurológicos progressivos, quadril paralisado, principalmente sem musculatura abdução, pacientes psiquiátricos ou com doença de Parkinson avançada.

## TIPOS DE PRÓTESES TOTAIS DO QUADRIL

Consideram-se dois tipos básicos de próteses totais do quadril: as cimentadas e as não cimentadas (Figura 11.9 A e B). Os diferentes tipos de articulações utilizadas são polietileno-metal,

cerâmica-polietileno, cerâmica-cerâmica e metal-metal (Figura 11.9 C, D e E).

As próteses cimentadas, introduzidas por Sir John Charnley na década de 1960, são utilizadas em pacientes mais idosos e podem ser usadas em ossos osteoporóticos. Com os avanços técnicos na cimentação e a melhoria do projeto e qualidade dos materiais, ela permanece como o padrão-ouro, podendo, por sua durabilidade, ser usada também em pacientes mais jovens.

A prótese sem cimento é utilizada em pacientes mais jovens, com osso de boa qualidade, e pela maior facilidade de revisão em caso de falha. É utilizada de modo preferencial nos Estados Unidos, pela restrição do uso do cimento pelos ortopedistas. Sua manufatura é mais sofisticada e seu preço é mais elevado.

A articulação clássica é a que usa o polietileno e o metal. Atualmente, o polietileno usado nessas próteses é irradiado e esterilizado em atmosfera de argônio, apresentando desgaste mínimo e com longa durabilidade. A superfície de metal com metal usa materiais rígidos – cromo e cobalto – e tem sido usada com bom resultado por longo tempo. O desgaste é mínimo, porém há dúvidas sobre a concentração de íons metálicos no sangue e a possibilidade de reação dos resíduos no organismo, principalmente nas próteses de revestimentos (*resurfacing*) e próteses de cabeças de grandes dimensões (*large femoral heads*). Deve ser dada atenção a esse fato nas mulheres em idade reprodutiva (Figura 11.9 F).

As próteses de cerâmica têm sido utilizadas nos lados acetabular e no femoral. É comum a utilização somente na cabeça femoral. Apresentam desgaste mínimo, no entanto são preocupantes as possibilidades de fraturas da cerâmica ou a possibilidade de ruídos durante a marcha do paciente. O custo das próteses de cerâmica e de metal-metal é mais elevado devido a uma manufatura mais complexa.

## OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL

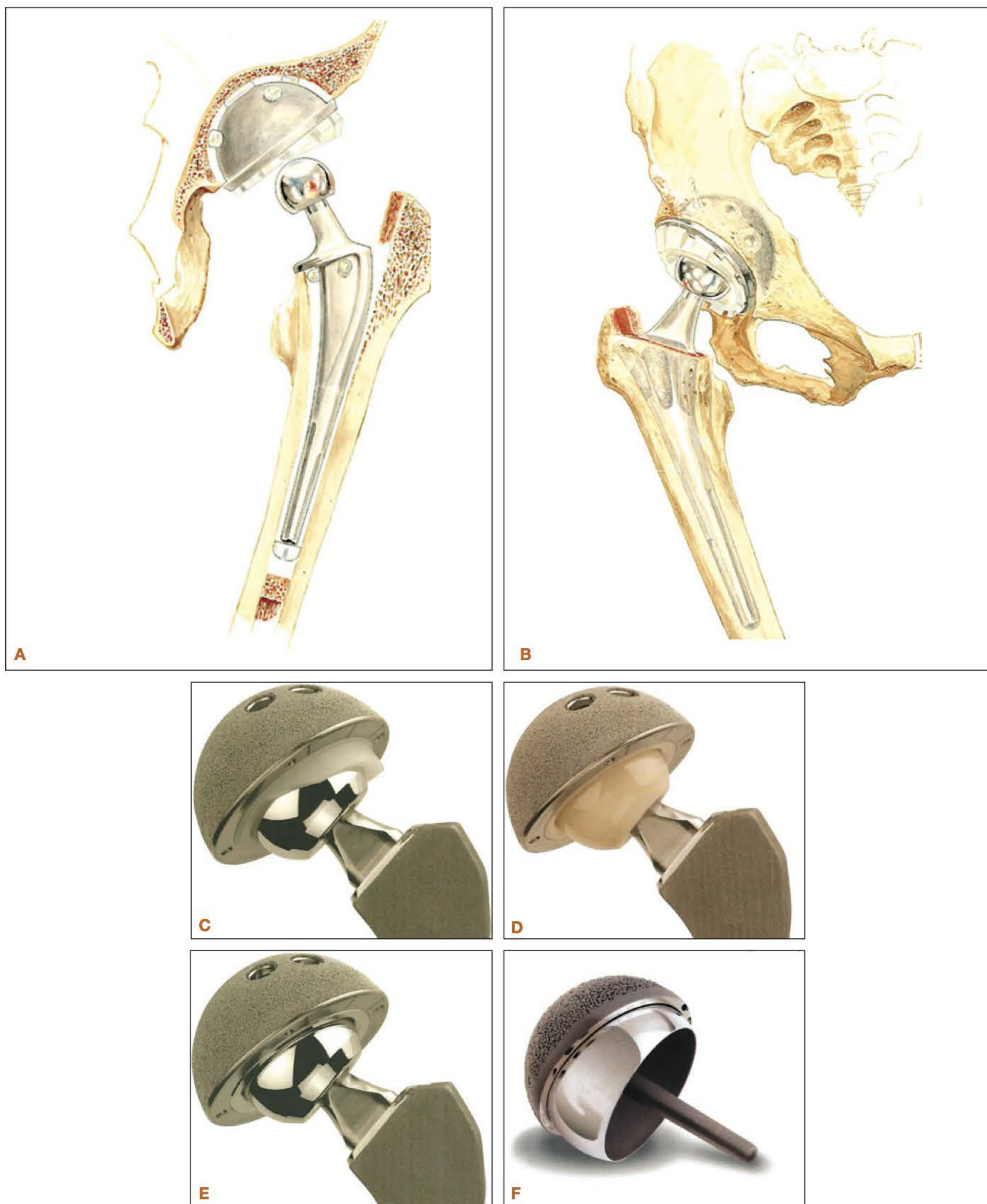
### INTRODUÇÃO

A osteonecrose (ON) da cabeça do fêmur é uma causa frequente de incapacidade em pessoas jovens, principalmente na quarta e quinta décadas. É uma doença intrigante que tem apresentado incidência crescente devido ao uso indiscriminado e, por vezes, informal de corticosteroide, abuso do álcool e aumento da longevidade de pacientes com doença hepática, do tecido conjuntivo, drepanocitose e diabetes. Além disso, há hoje um reconhecimento maior da doença com a melhoria dos meios diagnósticos. Na década de 1960, afirmava-se que a osteonecrose era uma doença rara, porém hoje é considerada problema de saúde pública no Japão e Estados Unidos. A patogênese da doença não é bem conhecida, mas sabe-se que na maioria dos casos está relacionada com o metabolismo lipídico ou com embolia intravascular.<sup>9,10</sup>

### ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

São várias as associações etiológicas relacionadas com a ON, algumas das quais comprovadas e outras possíveis. Há evidências de que até predisposição genética pode participar da gênese da doença.





**FIGURA 11.9** **A.** Prótese total do quadril cimentada com manto de cimento em branco e centralizador distal. **B.** Prótese total do quadril sem cimento com superfície porosa de titânium, em íntimo contato com o osso do paciente. **C.** Prótese total do quadril com superfície articular metal-polietileno. A combinação cerâmica-polietileno também pode ser utilizada. **D.** Prótese total do quadril com superfície articular cerâmica-cerâmica. **E.** Prótese total do quadril com superfície articular metal-metal. **F.** Prótese total do quadril tipo Resurface com superfície articular metal-metal.



Dentre as comprovadas destacamos: doença de Gaucher, drepanocitose, gota, fenômenos disbáricos, uso de corticosteroide, abuso do álcool, irradiação e fraturas/luxações do quadril. As possíveis incluem pancreatite, dislipidemias, diabetes *mellitus*, uso de anovulatórios, gravidez, coagulopatias, colites e outras.<sup>9,10</sup>

Atualmente considera-se que a ON seja causada por fatores múltiplos. Essa teoria é denominada “estresse acumulativo das células”, quando vários fatores se acumulam até atingir o limiar a partir do qual a doença se inicia.

O corticosteroide é implicado como um dos fatores mais comuns na indução da ON. A produção da doença está relacionada mais com o aumento das doses diárias do que com a duração do tratamento ou com a dose total utilizada durante todo o tratamento. Grandes doses, até mesmo com pequena duração, conferem grande risco de ON. O risco pode aumentar quatro a seis vezes a cada 10 mg de prednisona que são acrescentados na dose diária.<sup>9,10</sup>

O abuso de álcool tem sido identificado como fator etiológico de ON, porém há dificuldades de se determinar o nível de álcool excessivo. Foi estabelecido que um consumo de 400 mL de álcool (p. ex., 1 L de uísque ou cachaça) por semana aumenta até 10 vezes o risco de ON. O consumo elevado e prolongado de álcool tem aumento cumulativo comprovado na taxa de ON.

Os fenômenos disbáricos, atualmente bem conhecidos, têm sido evitados de modo eficaz com a descompressão após mergulhos em grandes profundidades, diminuindo dessa forma a incidência de ON nesse grupo etiológico.

São dignos de nota os dados epidemiológicos referentes à elevada incidência de osteonecrose na Arábia Saudita relacionadas com a drepanocitose. Os melhores cuidados médicos atuais permitem maior sobrevivência e, por isso, os pacientes estão apresentando cada vez mais sequelas articulares incapacitantes relacionadas a necrose avascular. Foi também observado que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam alto risco de desenvolverem osteonecrose.<sup>9</sup>

## QUADRO CLÍNICO

A ON acomete principalmente pacientes jovens (quarta e quinta décadas de vida), com acentuada tendência a acometer o sexo masculino (cerca de 80%). Há importante incidência de bilateralidade, que aumenta com o acompanhamento dos pacientes e pode chegar a até 80%. Além da bilateralidade nota-se que um dos lados torna-se sintomático primeiro e que o acometimento é geralmente assimétrico. O lado oligossintomático, mesmo acometido pela doença, pode manter-se estável por grande período de tempo. A história de trauma inexistente ou é de um traumatismo insuficiente para causar dano. Esse tipo de quadril, em que existe alteração de imagens, porém sem sintomatologia, foi denominado “quadril silente”. A clínica inicial geralmente é dor similar a uma distensão na coxa ou dor incaracterística em quadril ou coluna lombar. A dor domina a história: é intermitente nos primeiros meses e, ocasionalmente, irradia para o joelho, mas, em geral, é restrita à área inguinal. O aparecimento é quase sempre progressivo, mas pode ser abrupto. Ao exame físico, a atrofia e a restrição da mobilidade são de aparecimento tardio.

## CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

A classificação mais conhecida e utilizada é a de Ficat.<sup>10</sup> Essa classificação é baseada na clínica, radiografia, estudo funcional e ressonância nuclear magnética. O estadiamento inclui um estágio pré-clínico que recebe o algarismo zero; esse estágio apresenta apenas alterações na ressonância magnética. O estágio 1 consiste em alterações clínicas e radiográficas mínimas. O estágio 2 é subdividido em dois grupos: 2A, com esclerose óssea, de melhor prognóstico; 2B, com cistos e osteoporose, com pior prognóstico quanto à evolução. Entre os estágios 2 e 3 introduz-se o estágio intermediário, no qual a característica básica é o aparecimento do “sinal da crescente”. Este indica uma fratura subcondral e pode conter uma depressão do contorno articular com início do achatamento da cabeça femoral.

A diferença entre os estágios 2 e 3 é que, no primeiro, há integridade absoluta da placa subcondral com a esfericidade da cabeça preservada radiograficamente em anteroposterior e perfil, e no estágio 3 há fratura da placa subcondral e graus variados de achatamento da cabeça femoral. O estágio 4 apresenta alterações degenerativas, como diminuição do espaço articular e deformidade da cabeça (Figura 11.10 A e B). Nos estágios 1 e 2 indicam-se a descompressão e o enxerto ósseo. Nos estágios 3 e 4 indica-se artroplastia total do quadril.

## FATORES PROGNÓSTICOS

São fatores prognósticos o acometimento volumétrico da cabeça femoral, o local do acometimento da cabeça femoral, a etiologia, a idade e o estágio. Quanto mais extenso o acometimento da cabeça femoral, pior é o prognóstico. O acometimento da porção lateral da cabeça femoral tem mau prognóstico, enquanto o acometimento central tem melhor prognóstico.

A etiologia pode determinar a evolução favorável ou desfavorável da necrose com ou sem tratamento. O alcoolismo é considerado fator etiológico com mau prognóstico, pois associa um complicador, o fator social, ao quadro clínico. O uso de corticosteroide aparece como fator de mau prognóstico, principalmente quando em altas dosagens. Os tipos idiopáticos geralmente evoluem com melhor prognóstico.

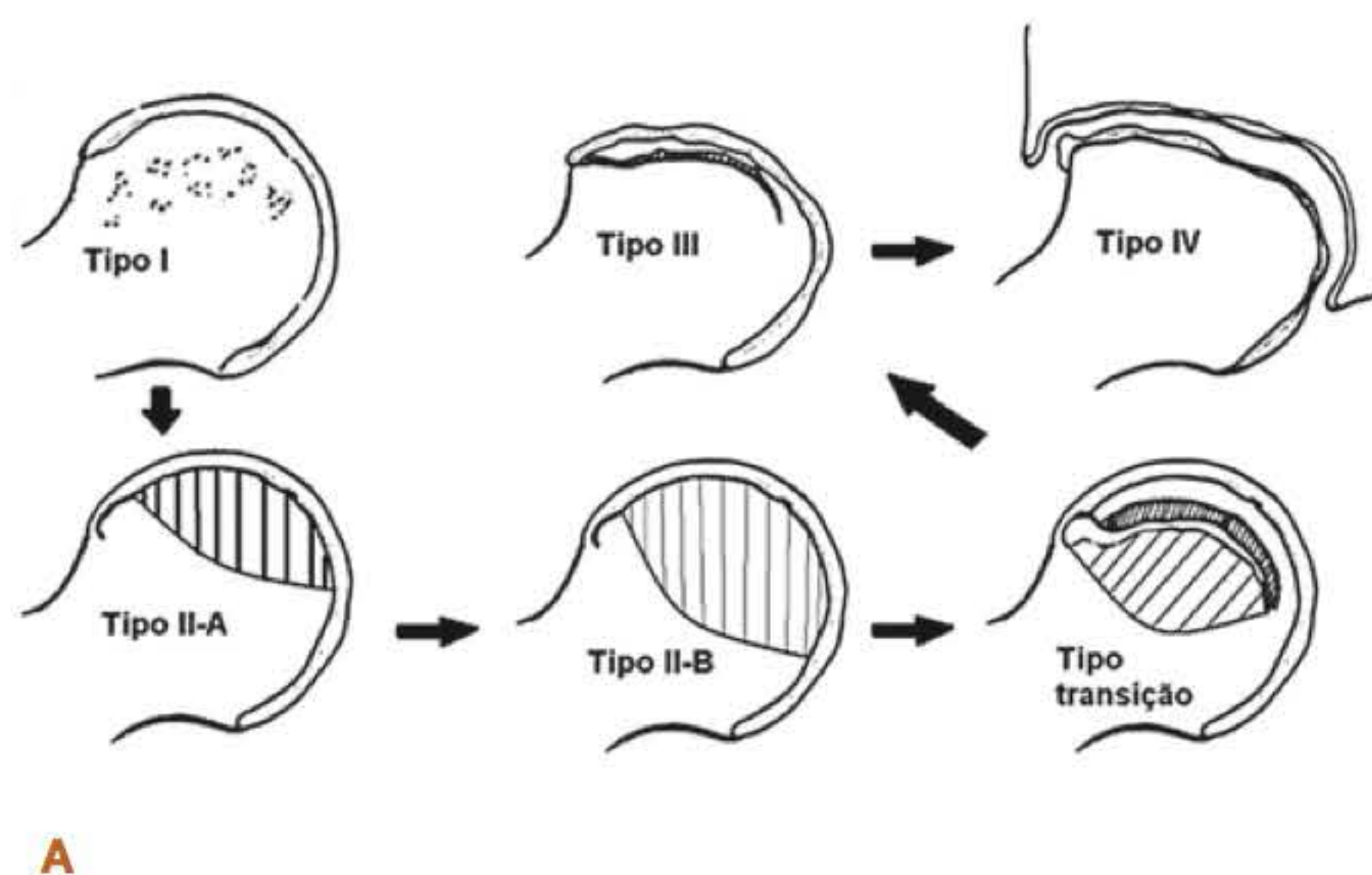
Idade maior que 45 anos está relacionada com evolução mais rápida da doença e com piores resultados em tratamentos cirúrgicos que preservam a cabeça femoral. O estadiamento avançado na primeira apresentação do paciente é sinal de evolução rápida para o colapso da cabeça femoral.<sup>9-11</sup>

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico laboratorial

Os achados laboratoriais, em geral, não conseguem definir a causa da osteonecrose. São importantes, porém: a determinação do ácido úrico, para afastar gota; o hemograma, para afastar drepanocitose; a glicemia em jejum, para o diagnóstico de diabetes; e os exames para estudo do metabolismo lipídico, hepático e pancreático, que podem ajudar a indicar a relação com alcoolismo, doenças hepáticas, pancreáticas e distúrbios do metabolismo lipídico, que têm prognóstico piores.





**FIGURA 11.10 A.** Classificação de Ficat para osteonecrose da cabeça femoral. Utilizada para determinar os estágios e o prognóstico da doença. **B.** Necrose grau II de Ficat submetido a cirurgia de descompressão e enxerto ósseo bem-sucedido à direita. O lado esquerdo era portador de necrose grau IV e foi submetido a prótese total de quadril sem cimento.

### Diagnóstico por imagens

São úteis no diagnóstico da osteonecrose as radiografias, feitas em geral em anteroposterior e perfil, e a RNM (ressonância nuclear magnética), esta para diagnóstico precoce.

#### RADIOGRAFIA

Nos estágios iniciais da doença, podem aparecer nas radiografias pontos mais densos ou hiperdensidade difusa. Nessa fase, a radiografia é inconclusiva. É possível ver, em fase intermediária, uma orla com aspecto ovalado ou um círculo que delimita a borda inferior da lesão. Essa faixa ovalada é similar a uma “corda de varal” e é patognomônica da lesão (Figura 11.11)



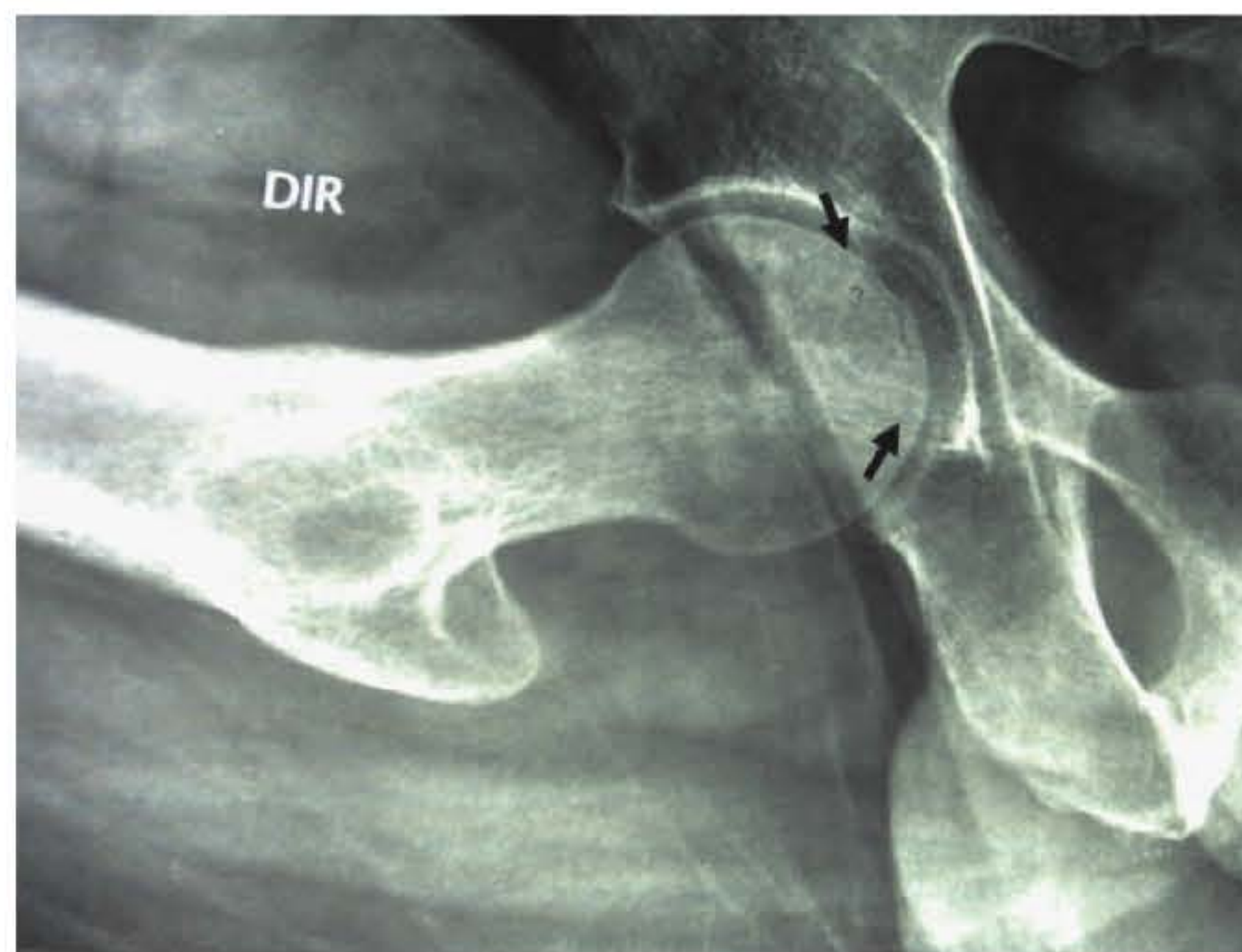
**FIGURA 11.11** A orla esclerótica circundando a necrose com aspecto de “corda de varal”.

Numa fase intermediária da evolução, aparece o “sinal da crescente”. É um sinal patognomônico da osteonecrose e se assemelha a uma lua crescente (Figura 11.12). Radiograficamente é uma radiolusência subcondral.

Com a progressão da doença, em fase mais avançada, aparece o sequestro. O espaço articular é mantido por longos períodos. Na fase mais tardia, a articulação toma o aspecto de uma sela de montar ou dobradiça, ocorre achatamento da cabeça femoral na radiografia em perfil e, ocasionalmente, subluxação da cabeça femoral.

#### RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A RNM é hoje um exame definitivo e patognomônico no diagnóstico da osteonecrose. As imagens desse exame podem caracterizar de modo definitivo a presença de osteonecrose em fase pré-radiográfica. As imagens características da necrose avascular são: presença de imagem focal de baixa intensidade em T1



**FIGURA 11.12** A necrose subcondral toma o aspecto de uma “lua crescente”.



(Figura 11.13 A), achado precoce que diferencia o osso normal do isquêmico; imagem com dupla linha ou linha serpiginosa, que são típicas e correspondem à presença de necrose subcondral e tecido de granulação hipervascular, visualizadas melhor em T2 (Figura 11.13 B). A lesão necrótica pode ser reforçada com a administração de contraste paramagnético do tipo gadolínio. São diagnósticos diferenciais importantes pela ressonância o edema ósseo (Figura 11.13 C) e a fratura por insuficiência da cabeça femoral (Figura 11.13 D).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

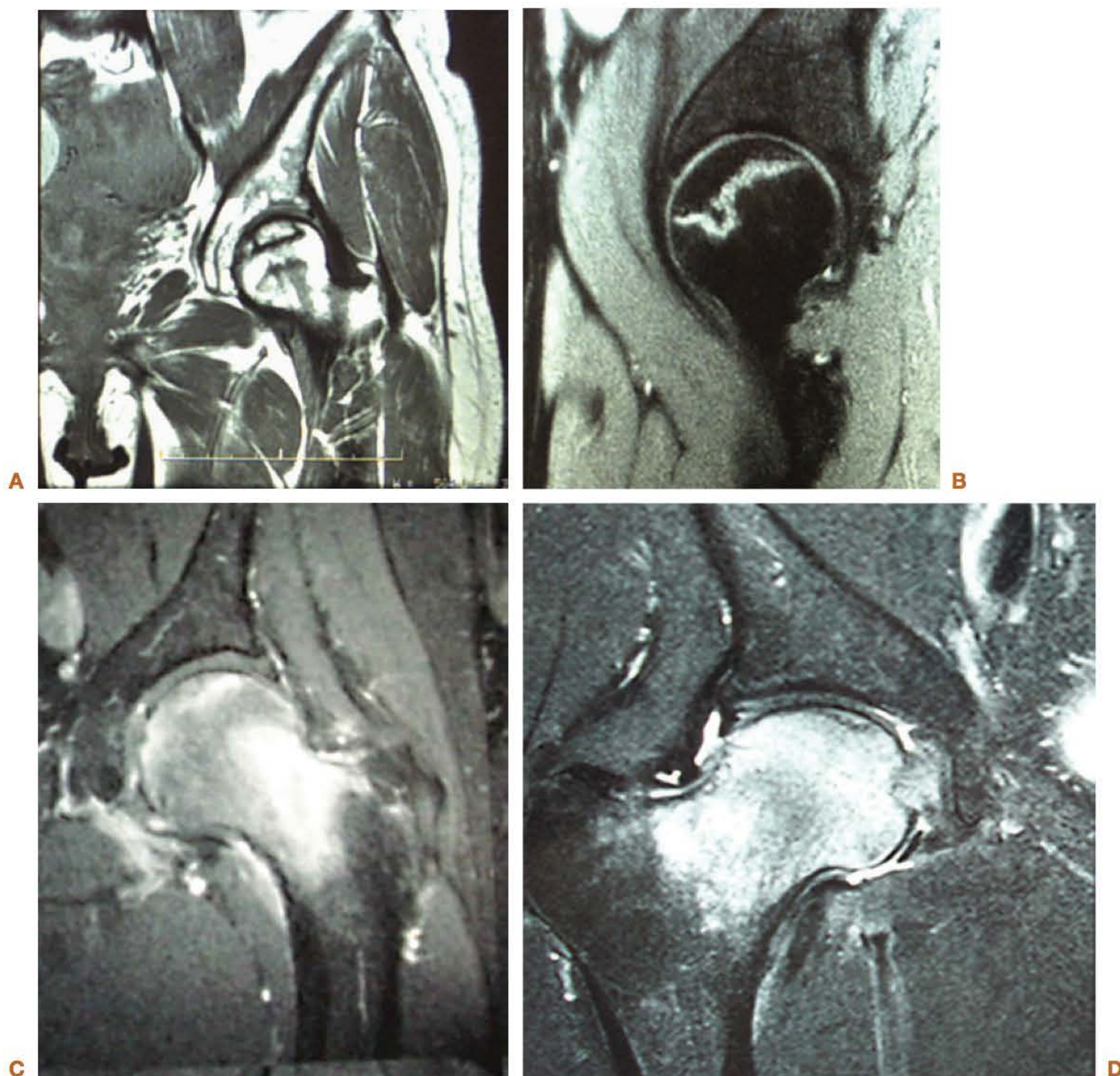
A história clínica e os dados epidemiológicos propiciam eficientes meios de diagnóstico da osteonecrose. No entanto, pode haver dificuldades diagnósticas, mesmo quando se tem disponibilidade de meios auxiliares de imagens. Várias doenças podem representar dificuldades em relação ao diagnóstico diferencial

com a osteonecrose. As principais são osteoporose transitória, edema osseomedular, fratura óssea por insuficiência da cabeça femoral, artrose degenerativa, sinovite vilonodular, artrite reumatoide, artrite gotosa, tumores primários e secundários, infecções inespecíficas, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, tuberculose e blastomicose.

### TRATAMENTO

#### Tratamento preventivo e medicamentoso

O tratamento deve se iniciar com a prevenção da ON em pacientes de risco que não apresentam ainda a doença. Também se deve procurar observar os pacientes com acometimento unilateral, pois o alto índice de acometimento bilateral nessa doença sugere provável acometimento do quadril normal no futuro. A prevenção visa agir em agentes etiológicos definidos.



**FIGURA 11.13** **A.** O aspecto da RNM em T1 mostra imagem focal de necrose. **B.** O aspecto da RNM em T2 pode assemelhar-se a uma linha serpiginosa. **C.** RNM evidenciando edema ósseo do quadril. Não há evidência de lesão focal ou linha serpiginosa nesta doença. **D.** A fratura por insuficiência da cabeça femoral apresenta grande edema ósseo, porém é evidente a fratura subcondral da cabeça femoral.



Em relação aos fenômenos disbáricos, é importante observar as condições de mergulhadores de mar profundo e também as dos trabalhadores de profundidade, que utilizam ambientes de ar comprimido. Era frequente que essas pessoas serem submetidas a descompressões mal controladas, gerando osteonecrose. Atualmente, com o controle-padrão da pressão atmosférica e a descompressão segura, pode-se evitar essa doença. No Brasil, esse controle ainda é irregular, havendo casos de ON em trabalhadores de profundidade. Medicamentos vasoativos, como prostaciclina e prostavasin, têm sido indicados para tratar a oclusão vascular.

Na drepanocitose deve-se fazer o controle hematológico adequado, a fim de evitar crises repetidas de falcização com trombose intravascular, diminuindo o risco de ON. Também nesses casos têm sido usados medicamentos vasoativos.

Em casos de gota, o paciente deve ser esclarecido a manter níveis baixos de ácido úrico, a fim de evitar grandes depósitos de urato, que poderiam promover compressão vascular e, consequentemente, osteonecrose.

O alcoolismo deve ser controlado, expondo-se os riscos desse hábito ao paciente. A utilização de corticoide, sempre que possível, deve ser orientada com doses menores em terapias prolongadas. Quando não é possível controlar o alcoolismo ou evitar doses elevadas de corticoide pode-se utilizar os medicamentos do tipo estatina, que minimizam a formação de trombos gordurosos na medular óssea, diminuindo o risco de osteonecrose.

Alguns medicamentos, como o alendronato de sódio, têm sido usados em todos os tipos de osteonecrose, visando evitar o achatamento da cabeça femoral uma vez instalado o processo necrótico.

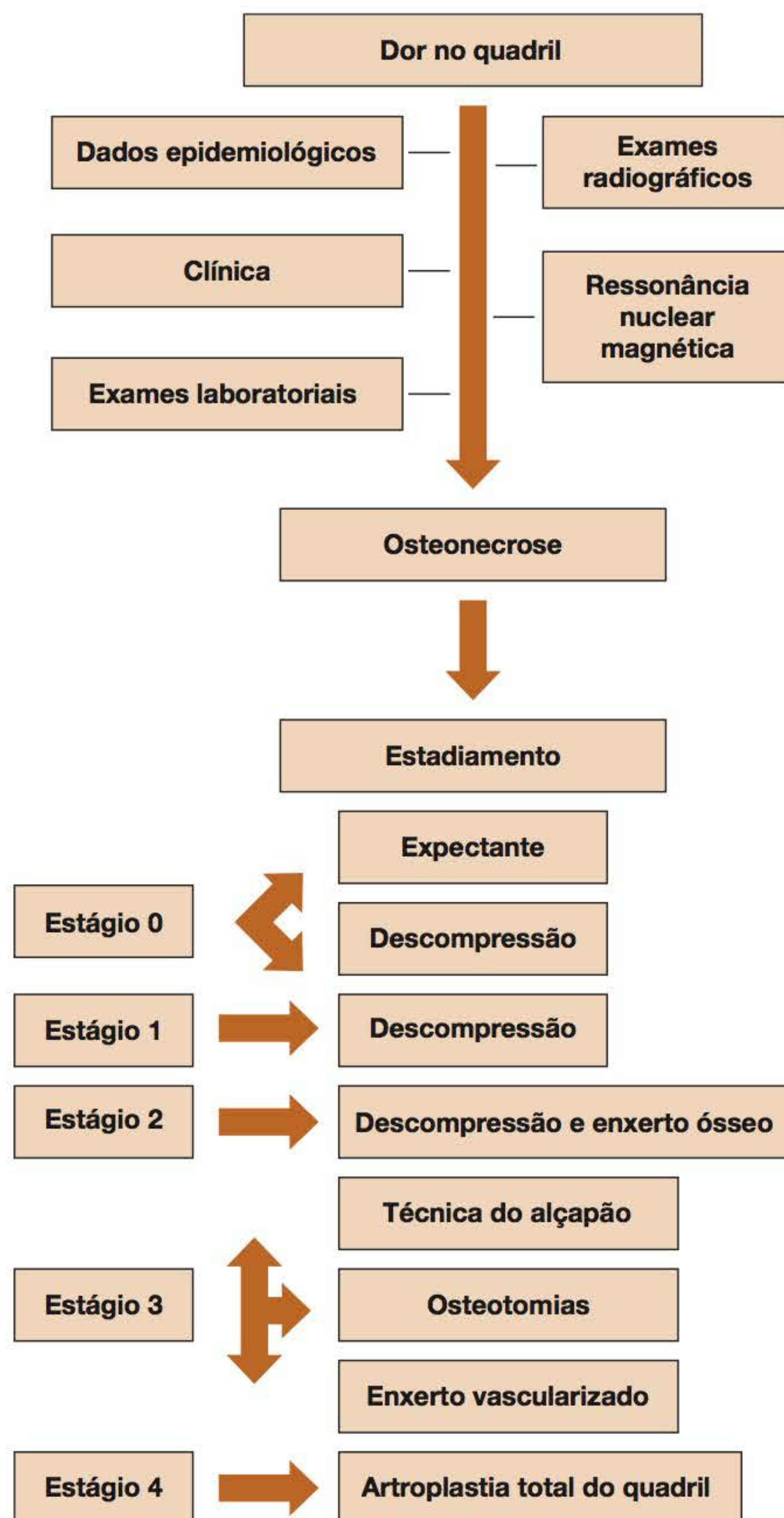
### Tratamento conservador da osteonecrose

Medidas ortopédicas gerais englobam a retirada da carga da articulação afetada, que, apesar de melhorar a dor, não age sobre a evolução natural da doença e não evita, na maioria dos casos, a sua progressão. São utilizados para esse fim muletas, andadores ou mesmo uma bengala contralateral. O tratamento fisioterápico visa melhorar a dor, diminuir o processo inflamatório e recuperar as atrofia muscular. Utiliza-se calor superficial e profundo, como ultrassom e ondas curtas, com o objetivo de melhorar o processo inflamatório. Os exercícios isométricos fortalecem a musculatura sem proporcionar aumento de carga no quadril. A estimulação transcutânea ou a eletroestimulação alivia a dor e evita maior atrofia.

Novas opções de tratamento não cirúrgicos têm sido estudadas, entre elas a estimulação eletromagnética, a terapia com ondas de choque e a oxigenoterapia hiperbárica. Essas novas terapias têm custos elevados e resultados ainda incertos.

### Tratamento cirúrgico da osteonecrose

A história natural da osteonecrose, em geral, favorece sua progressão, com evolução para quadris rígidos e dolorosos. Assim, há tendência a se indicar o tratamento cirúrgico para essa condição (Figura 11.14). Esse tratamento prevê duas alternativas: o tratamento que preserva a cabeça femoral e o tratamento artroplástico.



**FIGURA 11.14** Algoritmo de tratamento da osteonecrose.

Os tratamentos que preservam a cabeça femoral incluem descompressão, descompressão e enxerto ósseo livre, descompressão e enxerto ósseo vascularizado, osteotomias angulares e rotacionais, e cimentação da cabeça. Há boa evidência de que a descompressão associada ou não a enxertia óssea não vascularizada produz bons resultados em estágios iniciais, e é recomendada. Também os enxertos vascularizados têm mostrado bons resultados e são recomendados. Há insuficiente evidência para recomendação de células-tronco e enxertos artificiais. As artroplastias de substituição estão indicadas quando ocorre o colapso, visando ao alívio da dor e restauração da função. O tempo de se fazer a artroplastia depende de vários fatores, como idade do paciente ao diagnóstico, dor e incapacidade<sup>11</sup> (Figura 11.10 B).



## QUADRIL REUMATOIDE

### INTRODUÇÃO

Em geral, o quadril é envolvido na artrite reumatoide (AR) em associação com o acometimento de outras articulações dos membros inferiores. Quando há envolvimento do quadril, quase sempre há a manifestação da doença em pelo menos mais uma articulação dos membros inferiores. O quadril não é, entretanto, das articulações mais frequentemente acometidas na AR. Esse acometimento em grau suficiente para causar transtorno clínico ou alteração radiográfica com diminuição do espaço articular está entre 25% e 50% dos casos. Em geral, é bilateral, embora a apresentação possa ser inicialmente unilateral.

### ASPECTOS CLÍNICOS

Inicialmente, o acometimento do quadril consiste na presença de sinovite, com dor, espasmo muscular e diminuição da mobilidade articular. Em princípio, o edema e a sinovite não são óbvios no quadril. Frequentemente, a dor é referida no joelho. Quando visto pela primeira vez, o paciente pode apresentar sintomas álgicos mínimos, às vezes cansaço ou insegurança, com ou sem claudicação. A dor, irradiada no joelho e na região inguinal, pode ser mais ampla, atingindo a coluna lombar baixa e as nádegas. O exame físico pode mostrar atitudes de semiflexão e adução, com limitação da abdução. Pode haver dificuldade para marcha, relações sexuais e parto.

### TIPOS CLÍNICOS ASSOCIADOS OU NÃO A OUTRAS ARTICULAÇÕES

A classificação de incapacidade designada para as poliartropatias foi desenvolvida por Charnley. Os pacientes são divididos em três categorias: categoria A, na qual apresentam artrite de um quadril sem outra incapacidade adicional; categoria B, em que ambos os quadris estão acometidos; categoria C, a mais grave, com acometimento adicional de articulações dos membros inferiores. Na categoria tipo C, o envolvimento dos joelhos pode prejudicar de modo importante a capacidade funcional do paciente e deixá-lo restrito ao leito.

### ASPECTOS DE IMAGENS NA AR

A principal característica radiográfica da AR é a diminuição ou perda do espaço articular. Essa diminuição é mais pronunciada no aspecto medial da articulação, ao contrário da artrose, em que é superolateral. Podem ser observadas osteoporose e erosões articulares, mas sem esclerose subcondral ou osteófitos, como encontrado na artrose do quadril. A apresentação mais característica da AR é a protrusão da cabeça femoral dentro da parede medial do acetábulo. Essa situação caracteriza o *protrusio acetabuli* ou *Otto pelvis*, que pode apresentar diferentes graus e ser encontrado em outras condições, como osteomalácia, pós-trauma e doença de Paget. O quadril pode apresentar também diferentes graus de necrose avascular, evidenciados na radiografia como aspecto cístico, de achatamento da cabeça femoral ou sua completa destruição.

São achados radiográficos característicos da AR:

- Simetria, importante critério diagnóstico.
- Osteopenia, alteração precoce.
- Aumento de partes moles.
- Redução do espaço articular decorrente da destruição progressiva da cartilagem.
- Erosões ósseas que indicam destruição da cartilagem.
- Cistos ou geodos que se apresentam como áreas translúcidas subcondrais e devem-se a invasão pelo *pannus*.
- Deformidades e subluxações relacionadas com afrouxamentos capsuloligamentares e destruições ósseas ou cartilaginosas.

A RNM permite detectar necrose avascular com a fratura subcondral em fase inicial. Pode também, nessa fase, mostrar espessamento sinovial, presença de derrame articular e início de erosão articular.

### TIPOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS

O quadril pode ser acometido de vários graus e maneiras, produzindo diferentes situações clínicas e radiográficas. Analisamos 100 quadris reumatoides sintomáticos e pudemos definir 10 tipos diferentes. Serão descritos a seguir os tipos identificados com a respectiva frequência.

#### Protrusão acetabular (29%)

Foi o tipo mais comumente encontrado. A protrusão acetabular decorre de um defeito displásico na parede medial do acetábulo que possibilita essa migração de modo gradativo. Pode haver também uma fratura de estresse, que seria a causa básica da migração medial da cabeça femoral (Figura 11.15).

#### Tipo leve (19%)

Caracteriza o acometimento inicial, com diminuição de densidade óssea, redução moderada do espaço articular, sem protrusão ou cistos. Pode haver derrame e sinovite observados na RNM (Figura 11.15).



**FIGURA 11.15** A radiografia mostra protrusão acetabular a esquerda e acometimento inicial a direita com osteoporose e sem osteófitos, característica da artrite reumatoide.



**Mutilante ou destrutiva (12%)**

É relativamente frequente e espelha um tipo mais grave ou avançado da doença. Há reabsorção importante da cabeça femoral, que pode ser devida à destruição progressiva do osso subcondral, por invasão do *pannus* ou por necrose da cabeça femoral relacionada a medicamentos como o corticoide (Figura 11.16).

**Displásico (11%)**

No tipo displásico não há tendência à migração medial. Há subluxação lateral da cabeça apresentando-se com aspecto displásico (Figura 11.17 à direita).

**Artrite idiopática juvenil (10%)**

A artrite idiopática juvenil é uma doença que ocorre em crianças abaixo de 16 anos. No subtipo I, que se inicia antes dos cinco anos, o quadril é raramente atingido. No subtipo II, envolve as grandes articulações dos membros inferiores, e o quadril é acometido com maior frequência. Pode haver, nos quadris,



**FIGURA 11.16** A radiografia aspecto mutilante com destruição da cabeça femoral.



**FIGURA 11.17** A radiografia mostra quadril reumatoide displásico a direita e com aspecto degenerativo a esquerda.

escavação no acetábulo, diminuição de densidade óssea e distúrbios de crescimento, com fechamento das epífises, principalmente quando acomete crianças maiores (Figura 11.18).

**Cístico ou necrótico (10%)**

A necrose avascular pode se apresentar na fase inicial como um cisto subcondral. Outras vezes apresenta o aspecto típico da necrose subcondral vista na osteonecrose do quadril (Figura 11.19). Em fase avançada toma o aspecto mutilante (Figura 11.16).

**Degenerativo (7%)**

Encontra-se na fase tardia e inativa da AR. A história da doença possibilita o diagnóstico: a fase inflamatória cessou, mas o paciente tem dor, restrição da mobilidade, marcha prejudicada e disfunção. A radiografia mostra incongruência articular, e pode-se observar alguma esclerose e esboço de osteófitos (Figura 11.17 à esquerda).

**Anquilose (2%)**

É a fase tardia, em que a articulação pode se apresentar com anquilose óssea ou fibrosa. Pode ser unilateral ou bilateral, associada ou não com deformidade ou anquilose dos joelhos. Essa condição é extremamente incapacitante devido à rigidez articular e ao acometimento múltiplo. Deve ser diferenciada da espondilite anquilosante, que pode apresentar aspectos similares aos da AR em suas diferentes fases. O acometimento das sacroilíacas com os quadris anquilosados indica espondilite anquilosante (Figura 11.20).

**TRATAMENTO PRECOCE DA ARTRITE REUMATOIDE DO QUADRIL**

A sinovectomia do quadril é uma opção terapêutica pouco utilizada, com publicações escassas sobre o assunto. Um dos problemas para se selecionar essa opção é que, muitas vezes, o quadril



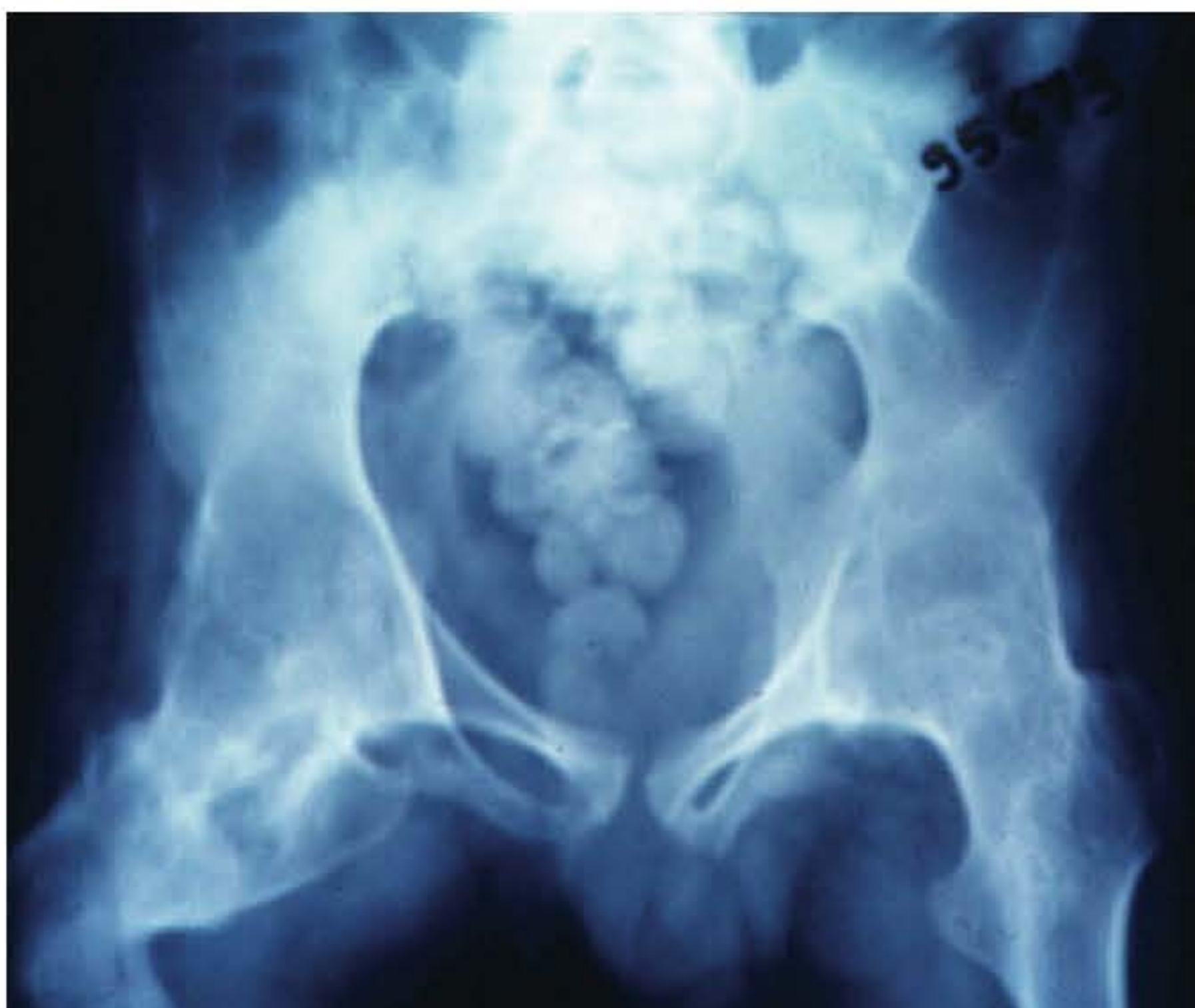
**FIGURA 11.18** A radiografia mostra hipodesenvolvimento da pelve e dos quadris. As cabeças femorais parecem "escavar" o acetábulo migrando supero-medialmente.





**FIGURA 11.19** A radiografia mostra, além da osteoporose e diminuição do espaço articular, imagem cística na cabeça femoral similar a osteonecrose.

apresenta sintomatologia leve nas fases iniciais, frequentemente com apenas dor referida nos joelhos. Por ser o quadril uma articulação profunda, o edema e a sinovite articular não são óbvios, devido à espessura da cápsula e do ligamento iliofemoral. Usualmente, outras articulações apresentam grave acometimento antecedendo o do quadril, ocupando a atenção do reumatologista e do ortopedista. Se é possível detectar o espasmo muscular com a restrição moderada da mobilidade articular e acompanhado



**FIGURA 11.20** A radiografia mostra anquilose do quadril, porém sem fusão das sacroilíacas, diagnóstico diferencial de espondilite anquilosante.

de dor, a sinovectomia estará indicada para aliviar os sintomas e prevenir a deterioração articular. São pontos básicos na indicação da sinovectomia: cartilagem adequada visível radiograficamente, mobilidade articular satisfatória (pelo menos 60° de flexão) e erosão óssea mínima. Erosão cartilaginosa importante, quadril semirrígido e destruição óssea são contraindicações à sinovectomia do quadril. Esse procedimento deve ser utilizado principalmente na artrite idiopática juvenil. Procura-se, com a sinovectomia, além de aliviar os sintomas, obter paralisação parcial da progressão da doença na referida articulação. Atualmente é consenso o uso de miniacessos ou procedimento por via artroscópica para a realização de sinovectomia.

A utilização do CPM (*continuous passive motion*) no pós-operatório permite mobilizar adequadamente o quadril, evitando a rigidez pós-operatória. A utilização de drenos de sucção fechada permite prevenir formação de hematomas e aderências.

### Osteotomia e artrodese

Esses procedimentos nunca estão indicados na artrite reumatoide por ser doença inflamatória evolutiva e poliarticular.

### Artroplastia total do quadril na artrite reumatoide

Aproximadamente 5% de todas as artroplastias totais do quadril são feitas para artrite reumatoide (Figura 11.10B à esquerda). O paciente reumatoide, devido ao acometimento múltiplo, pode exigir não só artroplastia dos quadris, como artroplastia dos joelhos. O quadril reumatoide pode ser tratado por artroplastia total cimentada e não cimentada. Utilizam-se as próteses não cimentadas em pacientes mais jovens, e as próteses cimentadas naqueles com deficiência óssea. Esse procedimento no paciente reumatoide tem maior taxa de complicações em relação ao paciente com artrose primária devido, principalmente, à imunossupressão que pode facilitar o aparecimento de infecções oportunistas e tardias.

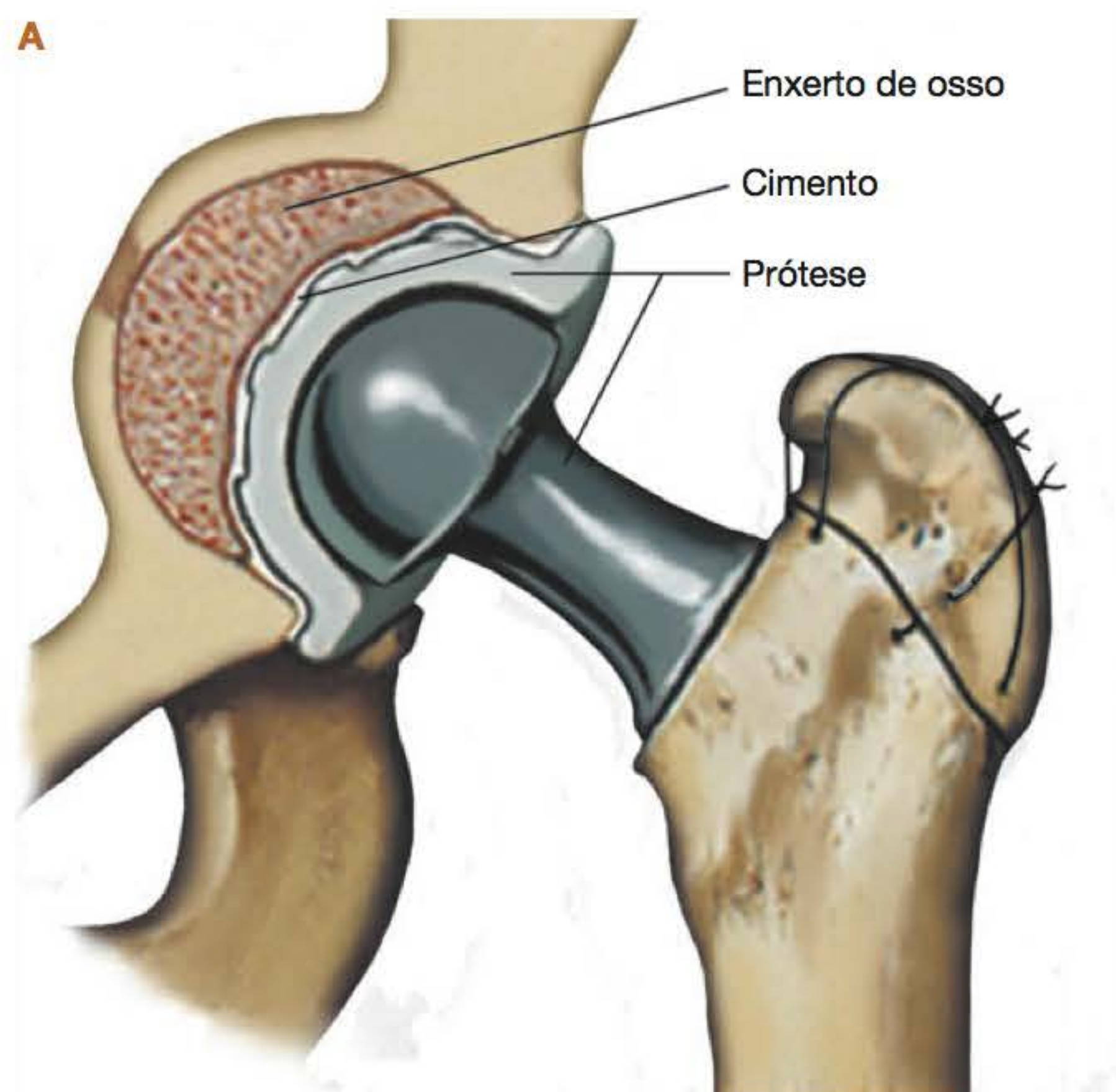
O enxerto ósseo autólogo ou homólogo tem sido usado para recompor acetábulos deficientes na AR e *protrusio acetabuli* reumatoide. Seus bons resultados foram confirmados por outros autores, que ampliaram e aperfeiçoaram as indicações dessa técnica, utilizando-a para revisões de quadris reumatoides com afrouxamentos assépticos (Figura 11.21)<sup>12</sup>.

### ESPONDILITE ANQUILOSANTE

O envolvimento do quadril na espondilite anquilosante é comum e incapacitante. O acometimento ocorre tardiamente no decorrer da doença, em torno de 12 anos do início da doença no homem e sete anos após o início da doença na mulher.

Apesar de não haver tratamento específico deve-se reduzir a dor e prevenir a deformidade, que, na espondilite, pode ser muito incapacitante. Todos os cuidados devem ser voltados para prevenir deformidades na coluna e nos quadris. O envolvimento do quadril, que consiste em quadris dolorosos com grande restrição da mobilidade ou anquilose, é mais grave quando associado a coluna rígida. A maioria dos trabalhos demonstra que





**FIGURA 11.21** **A.** Esquema da colocação de enxerto ósseo em artroplastia total de quadril realizada para protrusão acetabular. **B.** Artroplastia total de quadril cimentada realizada para protrusão acetabular colocando-se enxerto da cabeça femoral em fundo acetabular.

o tratamento cirúrgico com a artroplastia total do quadril melhora a dor na coluna e no quadril, e a mobilidade e a função do paciente de forma ampla e duradoura (Figura 11.22).

### OSTEOPOROSE TRANSITÓRIA

A osteoporose transitória do quadril não é uma doença bem conhecida e ocasionalmente não é diagnosticada. A idade dos pacientes situa-se entre a terceira e a quarta décadas, e há predominância do sexo masculino.

Os pacientes apresentam dor no quadril sem causa aparente, movimentos limitados e claudicação. As radiografias mostram osteopenia sem diminuição do espaço articular, e os achados laboratoriais são negativos. Com o advento da ressonância

nuclear magnética, essa doença pode ser mais bem avaliada. Há evidências de que pode tratar-se de uma forma mais grave de edema ósseo medular. Pode haver dificuldades diagnósticas na fase inicial entre essas patologia e a osteonecrose do quadril. Em geral, há recuperação espontânea, sem tratamento, em seis meses a dois anos. O uso de alendronato de sódio pode abreviar a evolução da doença (Figura 11.23).

### DOENÇA DE PAGET (OSTEÍTE DEFORMANTE)

A doença de Paget é relativamente comum, atinge cerca de 3% da população com mais de 40 anos e ocorre com maior frequência acima dos 80 anos de idade. É mais comum em pacientes com ancestrais europeus, havendo tendência familiar hereditária. Os locais mais frequentes de acometimento são coluna vertebral, crânio e pelve. Frequentemente só um ou dois ossos são acometidos. Pode não haver sintomas e, muitas vezes, o diagnóstico é feito de modo accidental. Acomete pessoas idosas de ambos os sexos, porém é mais comum no sexo masculino. Em geral, evolui lentamente de modo progressivo ao longo de meses e anos. Os sintomas podem ser leves ou ausentes, porém pode haver aumento de temperatura localizada nos tecidos circunvizinhos à doença. Pode haver dores lombares ou ósseas e também diminuição da audição ou surdez.

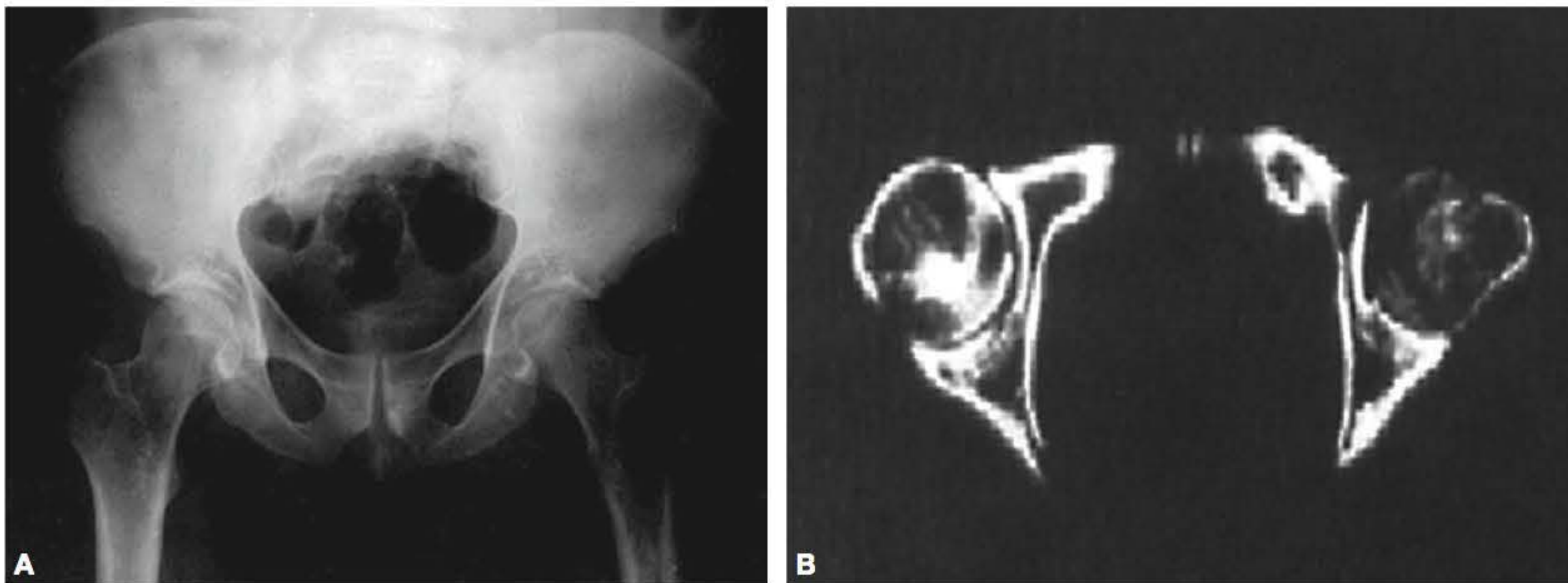
Em geral, o quadril é a fonte mais comum de dor. O acometimento, geralmente, ocorre no acetábulo, com pequena incidência no fêmur isoladamente. O achado radiológico mais frequente é a diminuição do espaço articular, mas o aspecto de protrusão pode também ser observado.

Os quadris podem ter acometimento unilateral ou bilateral, com aspecto similar ao da artrite degenerativa. Graus variáveis de protrusão acetabular podem ser encontrados. Frequentemente há varismo do colo e fêmur proximal. Fraturas de estresse



**FIGURA 11.22** Acometimento articular bilateral em espondilite anquilosante. Note a fusão das sacroilíacas.





**FIGURA 11.23** **A.** Observe a densidade óssea diminuída do quadril esquerdo sem diminuição do espaço articular: trata-se de osteoporose transitória. **B.** A tomografia computadorizada mostra o aspecto de osteoporose transitória do quadril esquerdo em relação ao lado contralateral não acometido.

podem ocorrer no lado convexo da diáfise. O osso pode estar osteoporótico ou denso, ou com aspecto em mosaico em áreas proximais. A doença pode acompanhar-se também de complicações cardíacas. A malignização é rara (1%), em geral para osteossarcoma. É comum levantarem-se suspeitas de tumores malignos e carcinomatose quando inicialmente vista. O excesso semiológico, como a utilização de biópsias ou exames múltiplos adicionais, pode prejudicar os pacientes. É preciso definir o diagnóstico com exames simples, como a elevação da fosfatase alcalina, o aumento da secreção de hidroxiprolina urinária e a cintilografia óssea.

### TRATAMENTO CONSERVADOR

Além do tratamento sintomático para dor, é geralmente indicado o tratamento antirreabsortivo de modo a evitar encurvamentos, fraturas, destruição articular e outras complicações. Em geral, usam-se antirreabsortivos de última geração, como o risendronato, na dose de 35 mg diários ou duas vezes por semana, seguidos de dose de manutenção. O ácido zolendrônico, da classe dos bisfosfonatos, tem sido usado para casos mais graves. O tratamento é controlado pelos níveis de fosfatase alcalina esquelética, a cada três meses, e tem como objetivo voltar os níveis bioquímicos próximos à normalidade. A cintilografia também tem utilidade na demonstração dos sítios pagéticos no paciente, que se apresentam como pontos quentes. Ajuda também a monitorar a atividade da doença.

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento das deformidades e fraturas pode ser feito com osteotomias e osteossínteses. O acometimento articular grave com dor intensa é tratado com próteses totais do quadril. Em osso de boa qualidade e pacientes não muito idosos, pode-se usar próteses sem cimento. Em indivíduos mais idosos com osteoporose, a melhor indicação são as próteses totais do quadril cimentadas. É preciso considerar a possibilidade de sangramento importante, fazendo-se as previsões necessárias (Figura 11.24).<sup>13</sup>

### SÍNDROME DA DOR PERITROCANTÉRICA – BURSITE TROCANTÉRICA

Atualmente conceitua-se a bursite trocantérica como *síndrome da dor peritrocantérica*. Essa síndrome inclui a sensibilidade sobre a bursa do grande trocanter, que se acompanha de processo inflamatório e, eventualmente, calcificação da bursa. Há também processo degenerativo dos músculos glúteos mínimo e médio. Nota-se também esclerose, eburnização óssea local e espessamento com inflamação do trato iliotibial. Essa nova denominação visa incluir na síndrome as dores e alterações fisiopatológicas relacionadas com as diversas estruturas que podem dar origem as dores, como tendões, músculos, bursas, fáscias e distúrbios ósseos.

As bursas são espaços virtuais ou preenchidos com fluidos cujas paredes são formadas por um tecido do tipo sinovial. Ficam entre o tendão, ou o músculo, e o osso, ou a pele. Têm a função de reduzir a fricção entre as estruturas adjacentes. Há inúmeras bursas ao redor do quadril, porém a mais sintomática é a trocantérica. As bursas tornam-se inflamadas devido a



**FIGURA 11.24** A radiografia mostra quadril com doença de Paget com fratura e fixação com haste metálica. Observe o acometimento de toda a pelve e dos fêmures.



trauma, atividade repetitiva ou como parte de uma artrite inflamatória. Acomete pacientes idosos e de meia-idade, geralmente mulheres. Em atletas está relacionada a corredores de longas distâncias. A dor se manifesta na região trocantérica, com irradiação para o joelho e na face lateral da coxa. Essa irradiação nunca atinge os pés, o que permite diferenciá-la de uma lombociatalgia. A dor é agravada ao se levantar de uma posição sentada ou após caminhadas e ao subir escadas. Pode haver dor noturna, e o paciente não consegue deitar-se sobre o lado acometido (Figura 11.25).

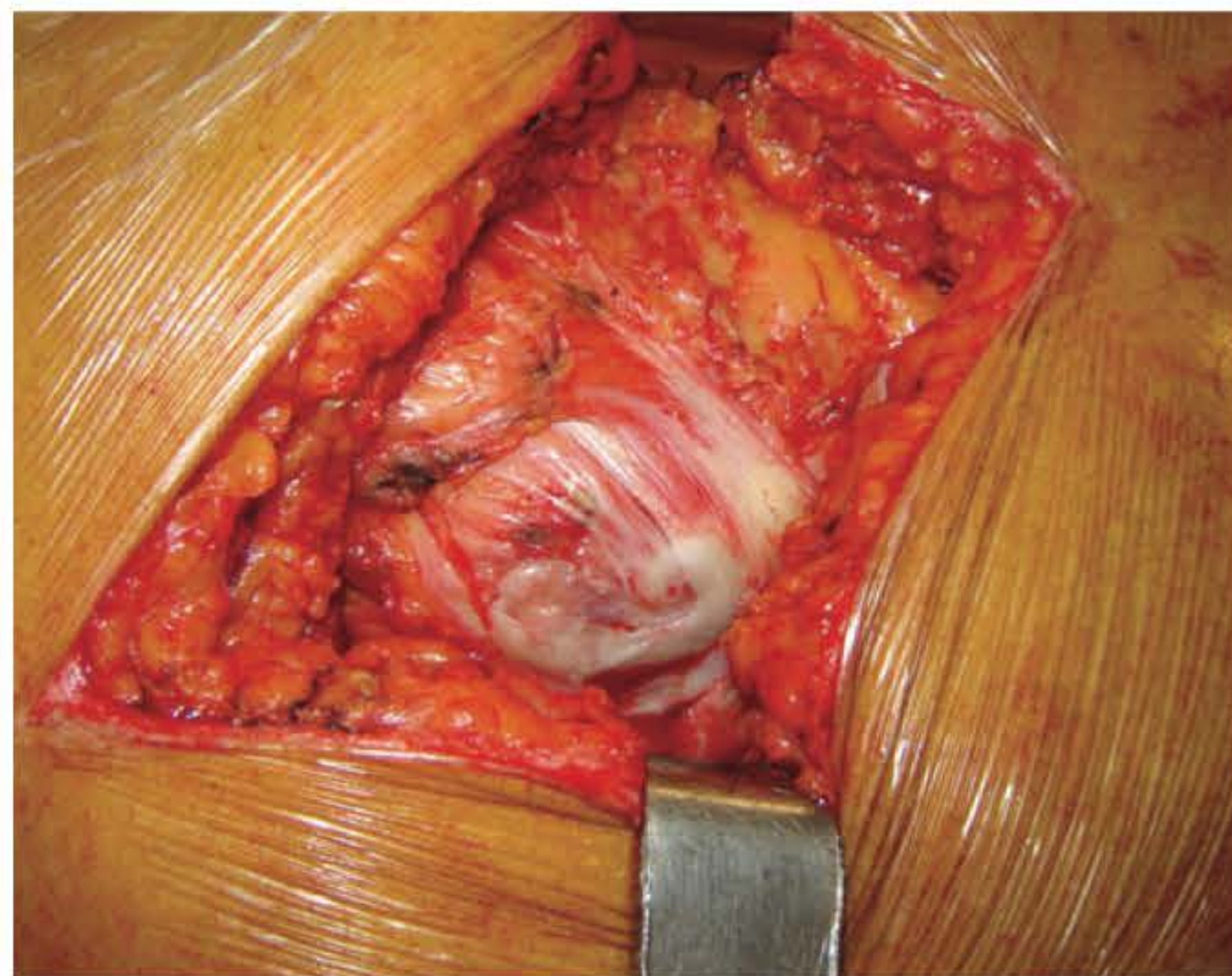
## EXAME FÍSICO

A sensibilidade localizada sobre o trocanter maior, em sua porção lateral e posterior, é um achado essencial e sugere acometimento da bursa. Pontos sensíveis acima do grande trocanter surgem pela tendinite glútea. A dor à rotação externa é um achado comum; não é frequente na rotação interna (Figura 11.26).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E EXAMES DE IMAGENS

As radiografias do quadril são importantes para afastar doença articular, fraturas e também mostrar calcificações e saliências ósseas ao nível do trocanter maior. A RNM pode confirmar um diagnóstico de dúvida em bursite trocantérica e também outras doenças do espaço peritrocantérico, como tendinose dos glúteos médio e mínimo, e rupturas tendíneas. O diagnóstico diferencial da bursite trocantérica deve incluir hérnia de disco, lombociatalgia, síndrome do piriforme, ressaltado do quadril, osteoartrite do quadril, fraturas do trocanter e tumores metastáticos. Entre os aspectos relevantes que devem ser considerados no diagnóstico diferencial estão os seguintes:

- **Hérnia de disco lombar:** a dor simula bursite trocantérica quando se trata de hérnia discal comprimindo as raízes de L3 ou L4. Isso se deve à superposição de dermatomos correspondentes ao trato iliotibial e região lombar. As alterações



**FIGURA 11.25** Aspecto cirúrgico de uma Bursite trocantérica com ebonização óssea e degeneração da musculatura glútea.



**FIGURA 11.26** O exame físico em Bursite trocantérica mostra dor durante a adução e a palpação da porção superoposterior do trocanter maior.

de sensibilidade, força muscular e reflexos associado à RNM podem auxiliar na diferenciação dos diagnósticos.

- **Osteoartrite do quadril:** o exame físico pode diferenciar o diagnóstico pela presença de rotação interna e abdução diminuída à mobilização do quadril. A radiografia simples confirma o diagnóstico.
- **Quadril em ressaltado ou estalante (*snapping hip*):** estalo ou ressaltado, em geral sentido e ouvido pelo paciente e pelo médico, facilita o diagnóstico. O diagnóstico clínico é importante, pois o paciente tem a impressão de que a junta saiu fora do lugar e, em geral, receio de que se trate de problema muito grave.
- **Síndrome do piriforme:** a dor é mais posterior, ao nível dos pontos ciáticos, tem irradiação para a perna e se agrava após atividades físicas. O diagnóstico clínico é difícil. A RNM e a eletroneuromiografia podem ajudar, mas nem sempre são definitivas para se estabelecer o diagnóstico.
- **Outras entidades mórbidas:** tumores, lesões ósseas por doenças metabólicas, metástase e até fraturas sem desvios podem simular esse diagnóstico. Avaliações de imagens, principalmente com RNM, são importantes.

## TRATAMENTO CLÍNICO

A infiltração de corticoide pode produzir um efeito relevante em casos iniciais e em fases agudas. No entanto, uma avaliação mais tardia mostra que o tratamento alternativo com medicação e fisioterapia dá resultados similares.<sup>14</sup> Outros cuidados clínicos consistem em retirar a causa sempre que possível, restringindo algumas atividades, como caminhadas, exercícios repetitivos, musculação, utilização excessiva de escadas, uso de colchão muito duro e outras. Podem ser usados anti-inflamatórios não hormonais. São benéficos o uso de compressas de contraste com gelo e calor, a fisioterapia e os exercícios de alongamento. O tratamento com ondas de choque (ondas de choque extracorpóreas de baixa energia) é eficiente em vários tipos de tendinopatias. Na síndrome peritrocantérica tem sido usado, principalmente, quando falham os tratamentos medicamentosos, as infiltrações e a fisioterapia com métodos variados. Há evidência de que o



tratamento pode ser eficiente nesses casos em que os tratamentos conservadores alternativos falharam.<sup>15</sup>

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico da bursite trocantérica é reservado aos casos refratários ao tratamento conservador.

O tratamento cirúrgico convencional com desbridamento e escarificação do tecido desvitalizado da bursa, em geral, não dá resultado porque não é direcionado ao problema existente.

Estes procedimentos podem abordar diferentes aspectos do problema conforme a visão do cirurgião:

- Osteotomia de ressecção de fatia do grande trocanter. O procedimento diminui a saliência lateral do trocanter, diminuindo o atrito com a fáscia lata.<sup>16</sup>
- Ressecção de elipse da fáscia iliotibial na região do trocanter e bursectomia. O procedimento evita o atrito entre o trocanter e a fáscia lata (Figura 11.27).<sup>17</sup>
- Liberação da fáscia lata com incisão em T com excisão da bursa, aliviando-se o atrito fáscia-trocanter.<sup>18</sup>
- Alongamento distal da fáscia lata, tipo Z, para bursite recalcitrante, afrouxando a banda iliotibial.<sup>19</sup>

Esses procedimentos, em geral, promovem a melhora de bursites recidivantes e recalcitrantes, que não mais respondem a medicação, infiltração ou fisioterapia. São procedimentos caracterizados por pequena agressão ao organismo, com tempo cirúrgico curto, com pequena morbidez, permitindo ao paciente deixar o hospital no segundo dia pós-operatório, deambulando.

No entanto, com o advento da RNM, também se tem dado ênfase ao reparo de lesões degenerativas dos tendões do médio glúteo e glúteo mínimo. Esse procedimento alternativo pode ser feito aberto, usando-se âncoras para reinserção tendinosa. Os autores relatam melhora clínica, porém com alta taxa de falha.

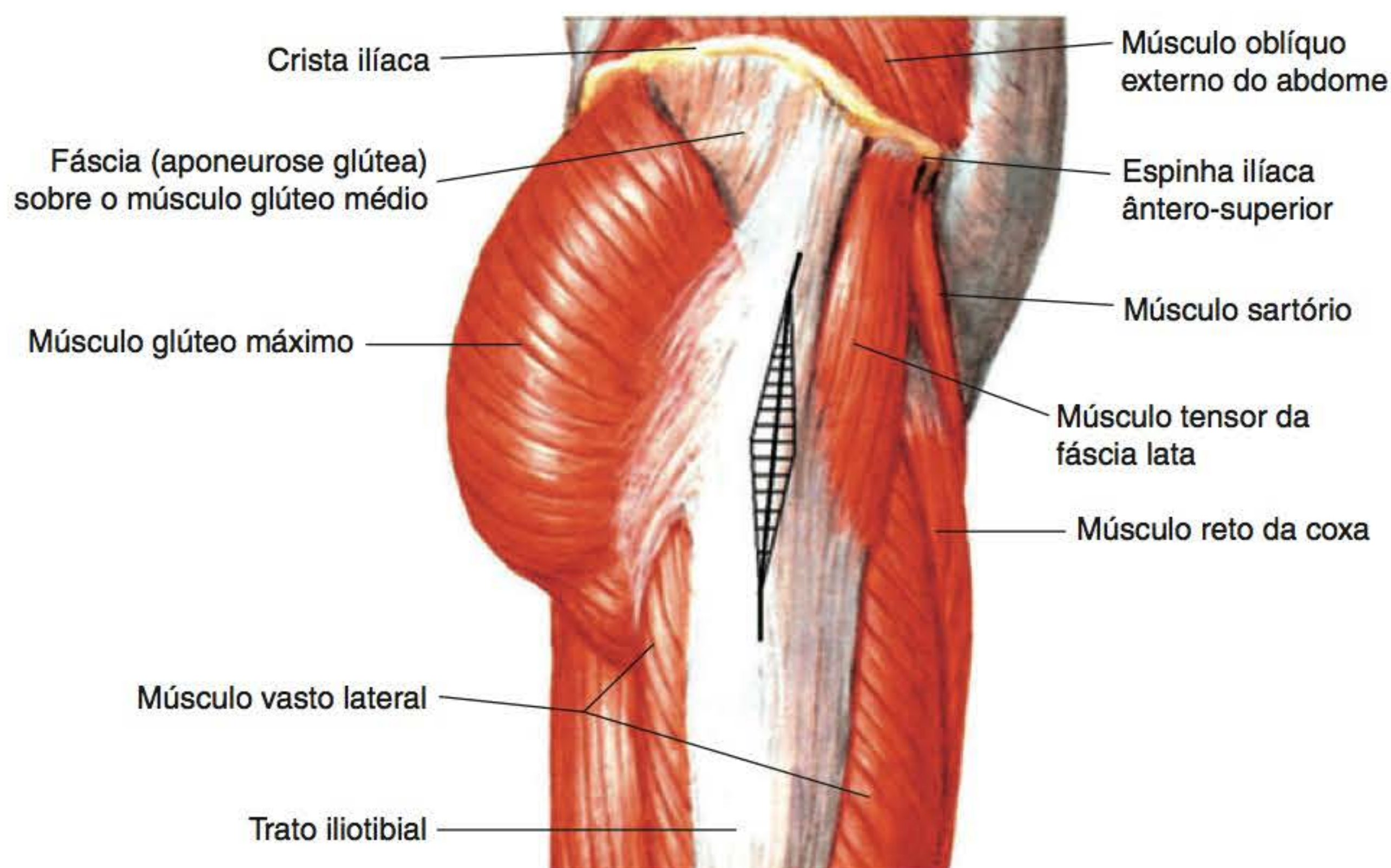
A opção videoartroscópica visando esse reparo tem avançado em anos mais recentes. A ênfase nesse tratamento é dado na bursectomia, inserção e reparo nos tendões glúteos com lesões degenerativas.<sup>20,21</sup> Na falha do tratamento, sempre considerar outras possibilidades etiológicas, como fraturas ocultas e tumores metastáticos.

## OSTEOPETROSE DO QUADRIL

A osteopetrose, doença de Albers Schomberg ou ósseos mar-móreos, é uma doença do sistema esquelético em que a falha da reabsorção osteoclástica e condroplástica torna os ossos mais densos. Apesar de densos, os ossos são também frágeis, propensos a fraturas.

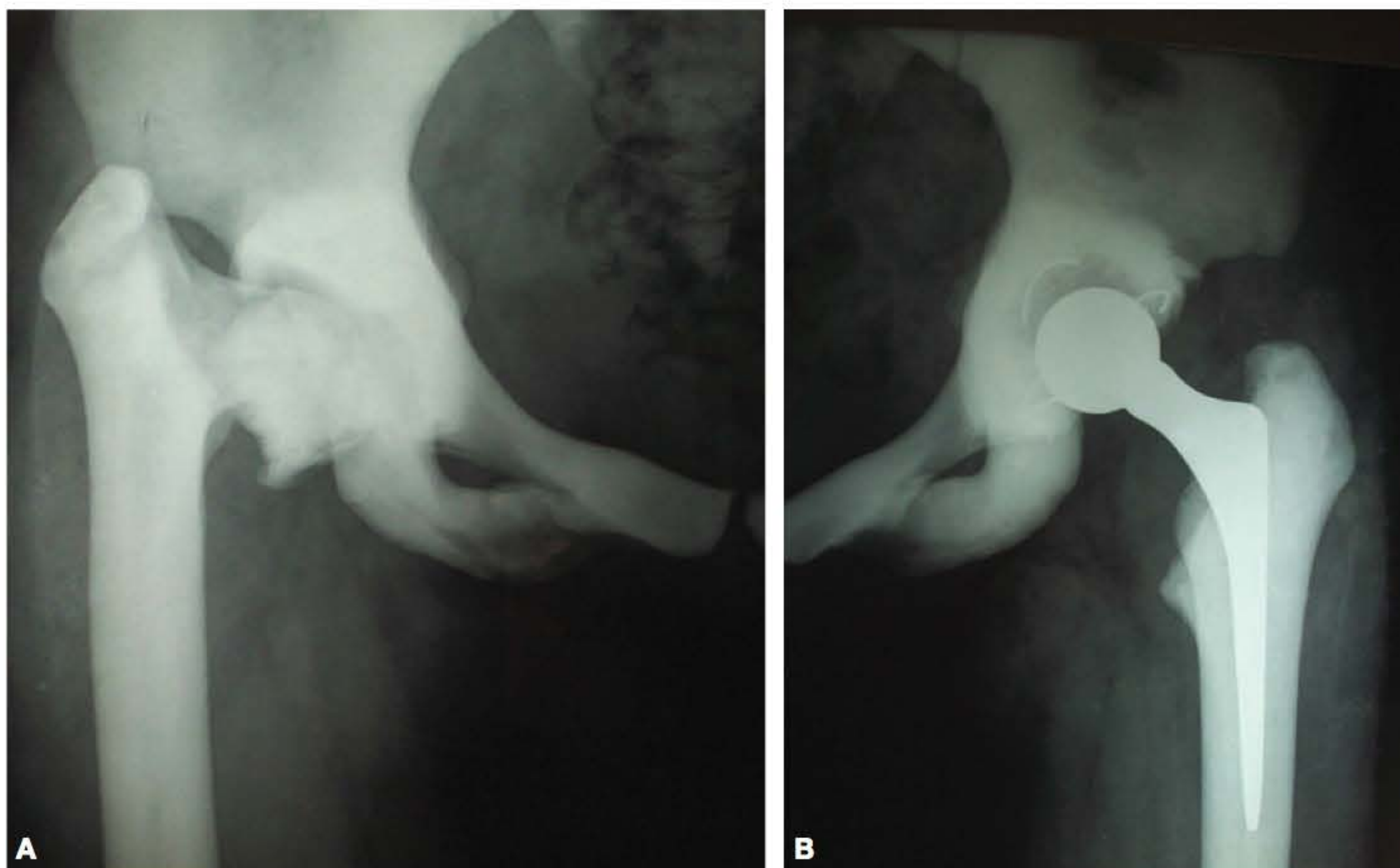
As radiografias dos quadris mostram ossos densos, sem espaço intramedular. O tipo benigno ou tardio é o mais frequente, proporciona vida adulta próxima do normal, enquanto a forma congênita ou maligna é mais rara e, geralmente, o indivíduo não chega à vida adulta. A osteopetrose acomete com frequência o quadril e é nessa articulação que alterações anatómicas degenerativas e fraturas com suas graves sequelas são mais incapacitantes.

A osteoartrite secundária do quadril é comum nesses pacientes em sua fase adulta. Há evidência de que a densidade aumentada do osso subcondral é responsável pelo processo degenerativo articular. Pode haver luxações do quadril e desenvolvimento de varismo importante dos quadris com sequelas funcionais. As sequelas de fraturas resultam em grandes dificuldades para os cirurgiões. Essas consolidações são lentas, com tendência a varização dos quadris. O tratamento cirúrgico da artrose, deformidades, fraturas e suas sequelas apresenta grandes desafios aos ortopedistas. O osso é frágil, mas duro e quebradiço e as brocas para colocação do implante perfuram com dificuldade o osso com osteopetrose,



**FIGURA 11.27** Aspecto esquemático da cirurgia para Bursite trocantérica com ressecção em elipse da fáscia lata a fim de diminuir a pressão sobre o trocanter maior. Técnica de Zoltan.





**FIGURA 11.28** **A.** Radiografia evidenciando a rara doença de osteopetrose no quadril direito com grande aumento da densidade óssea e degeneração articular. **B.** Radiografia evidenciando cirurgia de prótese total do quadril esquerdo cimentada para osteopetrose devido a degeneração articular avançada.

exigindo brocas de aço especiais. Em artrose avançada, com distúrbios articulares importantes, há necessidade de próteses de substituição. Nessas circunstâncias, a dureza e a fragilidade do osso ocasionam problemas técnicos e a ausência de medula do canal femoral torna a artroplastia total do quadril tecnicamente difícil, com tendência a complicações diversas.<sup>22</sup>

A osteomielite pós-cirúrgica é comum devido à vascularização deficiente e à resposta imunitária prejudicada. Esta pode ser observada nos ossos longos, apesar de ser mais comum na mandíbula. Ainda não existe um tratamento eficaz para a osteopetrose. Usa-se uma dose elevada de vitamina D com dieta pobre em cálcio para ativar os osteoclastos. Tratamentos com transplante de medula óssea e interferon têm sido relatados (Figura 11.28).

### DISPLASIA DO QUADRIL ADULTO

Uma das causas mais frequentes de artrose no adulto são sequelas de displasia de desenvolvimento do quadril. Os casos leves de displasia não dão sintomas e não há nenhuma diferença entre eles e os que não apresentam a doença. Porém, em casos moderados e graves, os problemas são múltiplos e relacionados às deformidades ósseas, de partes moles, encurtamentos musculares, obliquidade pélvica e lordose lombar.

A displasia pode ser observada em 20% a 50% dos adultos com artrose do quadril e pode ser classificada em três tipos, segundo Hartofilakidis:<sup>23</sup>

- **Quadril displásico:** a cabeça femoral está contida dentro do acetábulo original, apesar do grau de subluxação.
- **Luxação baixa:** a cabeça femoral articula com um falso acetábulo, que cobre parcialmente o verdadeiro em grau variável.

- **Luxação alta:** a cabeça femoral está completamente fora do acetábulo verdadeiro e com migração superior e posterior em grau variável.

O tratamento deve avaliar a gravidade da displasia conforme a classificação e utilizar os procedimentos de reconstrução, como osteotomias femorais, osteotomias periacetabulares do tipo Ganz, e procedimentos de salvação, como osteotomias femorais de apoio do tipo Shanz ou osteotomias de pelve com capsuloplastia do tipo Chiari. Finalmente, existe a reconstrução protética, como as artroplastias totais do quadril, em que são necessários encurtamentos femorais e enxertos ósseos para aumentar a superfície acetabular. São procedimentos complexos que exigem planejamento adequado (Figura 11.29).<sup>24</sup>

### CONDROMATOSE SINOVIAL DO QUADRIL

A condromatose sinovial é uma metaplasia benigna da cartilagem sinovial originando a formação de corpos livres no espaço articular. Acomete mais os homens, é mais comum na terceira e quinta décadas, sendo, em geral, monoarticular e acometendo o quadril em 15% dos casos.

A apresentação clínica é insidiosa, e os sintomas iniciais são dor e limitação da mobilidade articular. As radiografias simples podem não definir o diagnóstico, o qual, no entanto, é confirmado com RNM. O tratamento consiste na remoção dos corpos livres dentro das articulações. A remoção cirúrgica até recentemente era feita por artrotomia aberta, porém com a evolução técnica da artroscopia do quadril esse método é hoje o mais indicado por ser menos agressivo e ter reabilitação mais rápida.





**FIGURA 11.29 A.** Radiografia evidenciando displasia do quadril direito grau II de Hartofilakidis com artrose avançada. **B.** Radiografia da cirurgia de prótese total do quadril cimentada utilizando-se enxerto ósseo da cabeça femoral fixada com 2 parafusos a fim de corrigir a insuficiência acetabular.

A evolução natural da doença sem a remoção dos corpos livres articulares leva a extensas erosões degenerativas da cartilagem, com rigidez articular e até luxação patológica.

### DOR GLÚTEA PROFUNDA – SÍNDROME DO PIRIFORME

A dor glútea profunda é uma afecção frequente de diagnóstico difícil e tratamento controverso. A principal fonte do problema é o conflito entre as diferentes estruturas que interagem com o nervo ciático nesse nível. O nervo ciático está posicionado superficialmente sobre os rotadores externos e profundamente sob o piriforme. A síndrome ocorre mais frequentemente quando há alterações anatômicas que tornam o nervo mais suscetível a compressões. Essas alterações ocorrem em cerca de 15% dos indivíduos em relação ao padrão usual, em torno de 85% dos pacientes.

A síndrome glútea profunda pode apresentar alguns sintomas e sinais sugestivos:

- Trauma na região glútea ou exercícios repetitivos e de impacto.
- Dor na região sacroilíaca ou nos pontos ciáticos superiores.
- Dor ao inclinar-se ou abaixar-se.
- Massa palpável no músculo piriforme.
- Parestesia na área de distribuição do nervo.
- O paciente sente-se do lado não acometido.
- Dor à rotação interna, flexão e adução.

O tratamento é clínico, com fisioterapia, exercícios de alongamento, crioterapia, TENS, ultrassom, medicação anti-inflamatória e infiltração de anestésico e corticoide. Na falha do tratamento

conservador está indicado o tratamento cirúrgico, que consiste na exploração do trajeto do nervo evidenciando possíveis compressões pelo músculo piriforme ou aderências cicatriciais. A ressecção do músculo pode ser necessária.<sup>25</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guedes EC, Dias GD. Anatomia clínica do quadril e pelve. In: Gomes LSM. O quadril. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 27-37.
2. Pina Cabral F, Rondinelli PC, Cortes S. Quadril e pelve adulto. In: Barros Filho TEP, Lech O. Exame físico em ortopedia. São Paulo: Sarvier; 2001. p. 213-25.
3. Trendelenburg F. Trendelenburg's test: 1895. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355:3-7.
4. Queiroz RD. Artrose do quadril. In: Cohen M. Tratado de ortopedia. São Paulo; 2007. p. 335-49.
5. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Berlin: Springer-Verlag; 1979. p. 20-4.
6. Pearson JR, Riddell DM. Idiopathic osteoarthritis of the hip. Ann Rheum Dis. 1960; 21:31.
7. Bombelli R. Structure and function in normal and abnormal hips. Berlin: Springer Verlag; 1993. p. 24-55.
8. Mendes DG. Intertrochanteric osteotomy for degenerative hip disease. Clin Orthop Relat Res. 1975; 106:60-74.
9. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. J Bone Joint Surg. 2006; 88A:1117-32.
10. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of femoral head. J Bone Joint Surg. 1985; 67B: 3-9.
11. Drumond SN, Drumond Jr SN, Drumond FCF. Osteonecrose da cabeça femoral. In: Gomes LSM. O quadril. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 409-21.



12. Bernabé AC, Drumond SN. Quadril reumatoide. In: Pardini Jr AG, Souza JMG. *Rev Clin Ortopédica*. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p. 131-45.
13. Albieri AJ, Albieri, AD. Doença de Paget. *Rev Clin Ortopédica*. 2003; 355-68.
14. Brinks A, Van Rijn RM, Willemssen SP, Bohnen AM, Verhaar JA, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Corticosteroid injection for trochanteric pain syndrome: a randomized controlled trial in primary care. *Ann Fam Med*. 2011; 9:226-34.
15. Furia JP, Rompe JD, Maffullin. Low energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for greater trochanteric pain syndrome. *Am J Sports Med*. 2009; 9:1806-13.
16. Govaert LH, Van Der Vis HM, Marti RK, Albers GH. Trochanteric reduction osteotomy as a treatment for refractory trochanteric bursitis. *J Bone Joint Surg*. 2003; 85:199-203.
17. Zoltan DJ, Clancy Jr WG, Keene JS. A new operative approach to snapping hip and refractory trochanteric bursitis in athletes. *Am J Sports Med*. 1986; 14:201-4.
18. Brooker A. The surgical approach to refractory trochanteric bursitis. *The Johns Hopkins Med J*. 1979; 145:98-100.
19. Pretell J, Ortega J, Garcia-Rayó R, Resines C. Distal fascia lata lengthening: an alternative surgical technique for recalcitrant trochanteric bursitis. *Int Orthop*. 2009; 33:223-7.
20. Fox JL. The role of arthroscopic bursectomy in the trochanteric bursitis. *Arthroscopy*. 2002; 18: E 34.
21. Davies H, Zhaeentan S, Tavakkolizadeh A, James G. Surgical repair of chronic tears of hip abductor mechanism. *Avon Orthop Center*. 2009; 19:372-6.
22. Waisberg G, Santili C. Osteopetrose. *Rev Clin Ortopédica*. 2003; 4:405-8.
23. Yannakopoulos CK, Xenakis T, Karachalios T, Babis GC, Hartofilakidis G. Reliability and validity of Hartofilakidis classification system of congenital hip disease in adults. *Int Orthop*. 2009; 33:353-8.
24. Roos BD, Roos MV, Camisa Jr. A. Artroplastia total do quadril em pacientes portadores de displasia do desenvolvimento do quadril. *Rev Bras Ortop*. 2011; 46:43-9.
25. Polesello GC, Rosa JM, Queiroz MC, Honda EK, Guimarães RP, Riccioli Jr W et al. Dor glútea profunda. *Rev Bras Ortop*. 2011; 46:56-63.



## Joelho

Marco Antônio Percope de Andrade  
Guilherme Moreira de Abreu e Silva

### INTRODUÇÃO

O joelho é uma articulação do tipo dobradiça (ao se considerar o fêmur em relação à tíbia) e em sela (ao se considerar a patela em relação ao fêmur). À flexão e à extensão, que ocorrem entre 150 graus (flexão) e 10 graus (extensão), estão associados a rotação e o rolamento femorotibial, agregando complexidade mecânica ao movimento.<sup>1</sup>

O joelho é formado pelos côndilos femorais, pelos planaltos tibiais, pela patela, que se articula com a tróclea femoral, além da articulação tibiofibular proximal.

O côndilo femoral medial é mais longo e mais largo que o côndilo femoral lateral. Eles se unem na região intercondilar femoral, região ocupada pelos ligamentos cruzados anterior e posterior. O planalto tibial lateral apresenta superfície articular convexa, enquanto o planalto tibial medial apresenta superfície côncava. A relação óssea femorotibial resulta no alinhamento mecânico do joelho, considerado normal entre 5-6 graus de valgo. A maioria da superfície óssea é preenchida por cartilagem hialina, composta de matriz condral proteica – principalmente proteoglicanos e colágeno (tipo 2, predominantemente) –, além da matriz celular (condrócitos).<sup>2</sup>

Os ligamentos cruzados anterior e posterior dão, respectivamente, a estabilidade nos sentidos anterior e posterior, e os ligamentos colaterais medial e lateral, a estabilidade em valgo e varo. Os meniscos aumentam a superfície de contato nos compartimentos medial e lateral, diminuindo a pressão de contato na superfície condral. Apresentam também função proprioceptiva, de nutrição condral e de estabilidade secundária<sup>3</sup> (Figura 12.1).

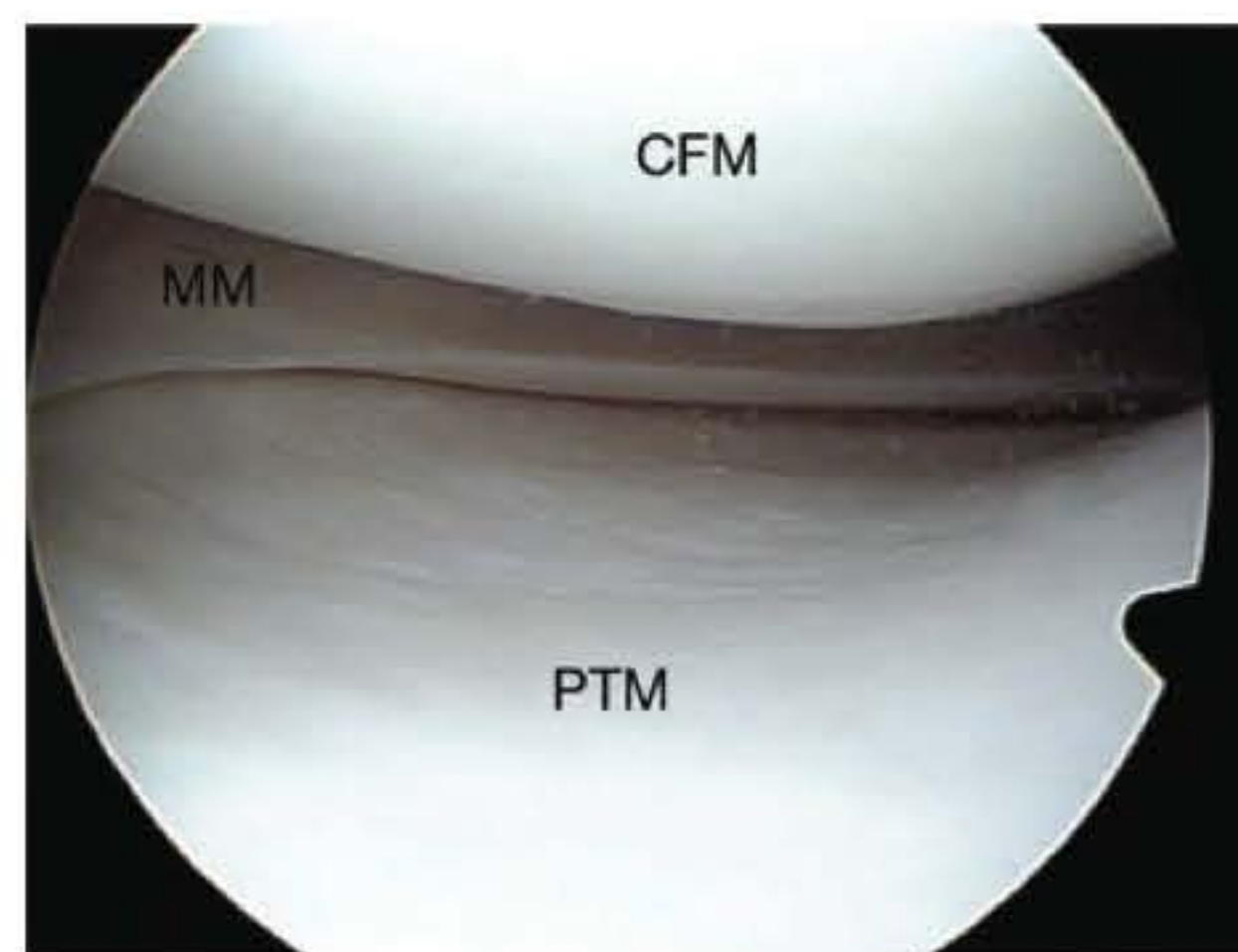
A articulação tibiofibular proximal é fortemente aderida por ligamentos interósseos apresentando pouca mobilidade local. A ausência de articulação entre o fêmur e a fíbula diferencia o ser humano dos primatas primitivos, do ponto de vista filogenético.

O joelho é frequentemente acometido por doenças musculoesqueléticas traumáticas e não traumáticas. Devido a sua localização no centro do membro inferior, ele fica sujeito a

traumatismos diretos (trauma contuso) ou indiretos (trauma torcional) envolvendo ligamentos, meniscos, cápsula ligamentar, superfície condral e estruturas ósseas. Também é sede frequente de processos degenerativos, sinovites, bursites e tendinopatias. A osteoartrite ocorre de forma primária (idiopática) ou secundária, após lesões traumáticas, osteonecrose, doenças reumáticas (p. ex., artrite reumatoide) ou alterações congênitas.

Afecções do quadril e da coluna vertebral podem gerar dor referida no joelho, devido à mesma origem embrionária das estruturas nervosas que inervam tais regiões, sendo necessário avaliação minuciosa de todo o membro e do esqueleto axial para realização desse diagnóstico diferencial.

O joelho tem inervação complexa. Sua região anterior e o terço distal da coxa são inervados pelo nervo femoral (raiz de L3), o nervo safeno (raiz de L4) inerva a região anteromedial e a região proximal da perna, o nervo fibular (raiz de L5) inerva a região lateral, enquanto o aspecto posterior recebe fibras sensitivas diretas do nervo ciático ou do nervo tibial (raízes de S1 e S2).



**FIGURA 12.1** Visão artroscópica do compartimento medial do joelho esquerdo, demonstrando o aspecto macroscópico da cartilagem hialina do côndilo femoral medial (CFM) e do planalto tibial medial (PTM). O menisco medial também pode ser evidenciado na imagem (MM).



Cápsula, meniscos, ligamentos e membrana sinovial recebem inervação sensitiva de ramos oriundos do nervo femoral, obturatório, tibial e fibular, levando estímulos aferentes de dor e propriocepção.

A dor no joelho apresenta causas variadas. A cartilagem articular é indolor, não tendo receptores periféricos à dor. Sua lesão gera dor de forma indireta, devido à exposição do osso subcondral (que apresenta terminações nervosas sensitivas) e à sinovite, que a acompanha. O aumento da pressão intraóssea, a isquemia e as fraturas por insuficiência do osso subcondral também são causas de dor de origem óssea.

Os sintomas relacionados à lesão meniscal ocorrem por tração anormal de sua inserção capsular, por irritação direta das terminações nervosas livres na região capsular meniscal ou pela presença de sinovite reacional local.

A membrana sinovial torna-se dolorosa na sinovite ou quando se interpõe entre estruturas ósseas, como na plica sinovial ou nas hipertrofias sinoviais localizadas. A cápsula, por sua vez, gera estímulos nociceptivos pela tração local, especialmente na região patelar, ou pela distensão nos derrames articulares.

O periósteo apresenta sensibilidade dolorosa e é causa de dor quando elevado por osteófitos na osteoartrite. As bursites e

as tendinites de tração, envolvendo atividades físicas excessivas, são também causa de dor no joelho.

A propedêutica complementar deve sempre ser antecedida pela obtenção da história da moléstia atual detalhada, abrangendo a duração e as características dos sintomas e pelo exame físico, que inclui palpação, identificação de derrame articular e/ou sinovite, determinação de alteração da temperatura local, e por testes especiais, que variam de acordo com a doença suspeitada.

A avaliação complementar consta de radiografias dos joelhos nas incidências anteroposterior e perfil com carga, além da axial de patela. A incidência de Rosenberg com apoio permite avaliar o contato femorotibial em semiflexão, precocemente diminuído na osteoartrite (Figura 12.2).

A avaliação por outros métodos complementares pode ser necessária, dependendo da suspeita diagnóstica. A ressonância magnética é o método complementar de eleição para confirmação diagnóstica das lesões meniscais, condrais, ligamentares e fraturas que levam a grande comprometimento de partes moles (meniscos e ligamentos). A tomografia computadorizada é ideal na avaliação das fraturas articulares e no estudo de alguns tumores ósseos, além de ser útil na avaliação dos desalinhamentos patelares.



**FIGURA 12.2** Incidências radiográficas para avaliação do joelho. Paciente com osteoartrite tricompartmental do joelho direito com descompensação em varo do alinhamento do membro.



Na avaliação do joelho doloroso, cada patologia – apesar de acometer a mesma articulação – apresenta características peculiares. As síndromes dolorosas podem ser divididas em:

- Dor de origem femoropatelar.
- Dor de origem meniscal.
- Dor de origem sinovial.
- Dor peripatelar.
- Dor de origem condral.

## DOR DE ORIGEM FEMOROPATELAR

A dor femoropatelar é uma afecção frequente, sendo porém complexa, dos pontos de vista fisiopatológico, diagnóstico e terapêutico. Existem várias denominações que designam a mesma entidade clínica, como dor anterior do joelho, síndrome da hiperpressão patelar, síndrome dolorosa femoropatelar e condromalácia patelar.

A expressão condromalácia patelar surgiu no século XX, proposta por Aleman (1928), com significado etimológico de amolecimento da cartilagem.<sup>4</sup> Embora amplamente utilizada como diagnóstico, não é adequada, já que é um achado anatômico não associado ao sintoma de dor ou outras alterações clínicas. Estudo recente demonstrou pobre correlação entre a presença da condromalácia vista à ressonância magnética e o sintoma de dor.<sup>5</sup> O nome síndrome dolorosa femoropatelar também não parece adequado, devido à ausência de outros sinais e sintomas para configuração de quadro sindrômico.

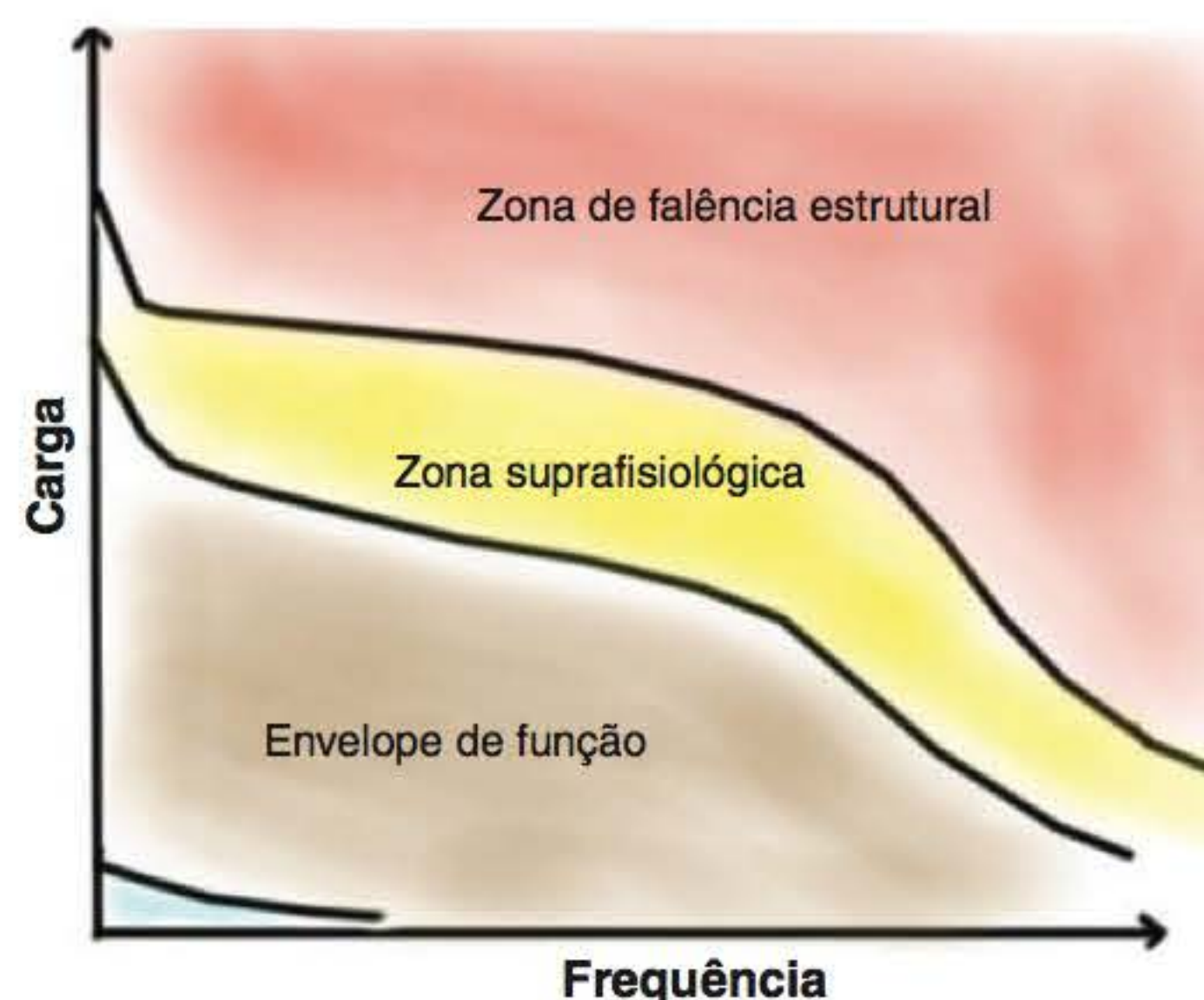
A articulação femoropatelar é submetida a grande sobrecarga nas atividades cotidianas. Movimentos como subir e descer escadas geram força vetorial posterior de 3,3 vezes o peso corporal. No agachamento, a força vetorial pode chegar a 7,6 vezes o peso corporal, e, na recepção de um salto, até 20 vezes o peso corporal.

Assim, alterações do posicionamento patelar, síndromes de *overuse* ou alterações na percepção (nocicepção) podem manifestar-se como dor. As musculaturas glútea, adutora, do tensor do fáscia lata, do quadríceps e posterior da coxa exercem papel importante no equilíbrio femoropatelar.

## Etiologia

Dye,<sup>6</sup> ao explicar a origem da dor femoropatelar, definiu o conceito de *envelope de função*, que seria toda atividade que o indivíduo exerce sem desencadear dor. De acordo com esse autor, todas as atividades são realizadas por um indivíduo assintomático em determinado nível de frequência e de carga. Quanto mais próximo do limite ou mais afastado da zona de conforto, maior a chance de lesão ou do desencadeamento de dor. Essa zona foi definida como zona suprafisiológica, podendo levar a falha estrutural (lesão anatômica) em casos extremos, que ocorre quando, por algum motivo, esse indivíduo excede a frequência e/ou a carga desse envelope (Figura 12.3).

A Tabela 12.1 demonstra causas extrínsecas e intrínsecas de perda do envelope de função. Embora a maioria dos pacientes não apresente sinais de mau alinhamento do mecanismo extensor, naqueles com essas alterações existe predisposição à dor e à instabilidade femoropatelares, principalmente se existirem fatores associados de agravamento,<sup>7</sup> que são descritos como:



**FIGURA 12.3** Desenho demonstrando o conceito de envelope de função. A zona suprafisiológica ocorre quando há aumento da frequência e/ou da carga acima da capacidade funcional do joelho (envelope).<sup>6</sup>

- Patela alta.
- Aumento do ângulo “Q” (torção femoral interna e torção tibial externa ou valgo excessivo do joelho).
- Hipoplasia do vasto medial oblíquo ou frouxidão dos restritores mediais (ligamento femoropatelar).
- Displasia troclear.
- Tensão excessiva do retináculo lateral.
- Pés planos/pronados.

## Quadro clínico

O início dos sintomas ocorre durante a adolescência, sendo mais comum no gênero feminino. Estima-se que 13%-27% das adolescentes apresentem dor femoropatelar.<sup>8</sup> O quadro clínico caracteriza-se por dor que se acentua ao subir e descer escadas ou rampas, com a posição sentada prolongada (sinal do cinema), ao agachar e aos esforços físicos. Alguns pacientes relatam presença de falseios, que ocorrem mais com o joelho em extensão durante a marcha. Embora o paciente tenha a impressão de aumento de volume articular, principalmente ao final do dia, derrame articular não é achado comum.<sup>9</sup>

**TABELA 12.1** Fatores que causam reação nociceptiva e dor anterior articular

<b>Fatores mecânicos:</b> Trauma femoropatelar Forças intrínsecas excessivas de compressão e tensão – mau alinhamento do mecanismo extensor Pinçamento de estruturas intra-articulares Aumento da pressão intraóssea Alterações barométricas
<b>Fatores químicos:</b> Presença de citocinas (p. ex., substância P) Alterações de pH
<b>Neuropatia periférica localizada:</b> Presença de neuroma sintomático
<b>Causas não relacionadas à articulação femoropatelar:</b> Dor referida (quadril e coluna lombossacra) Dor do membro fantasma (membros amputados)



A palpação da patela é dolorosa, principalmente na faceta medial e na inserção medial do tendão patelar. A dor à palpação deve ser reconhecida pelo paciente como a sua queixa. Achados de mau alinhamento, como patela alta, hipoplasia do vasto medial oblíquo e retináculo lateral tenso, podem estar presentes. Encurtamento da musculatura posterior da coxa, dos rotadores internos do quadril, do tensor da fáscia lata e do quadríceps podem estar presentes. O alinhamento “miserável”, que consiste em rotação femoral interna e rotação tibial externa, pode ser encontrado em alguns pacientes.

### Exames complementares

As radiografias usualmente não apresentam alterações significativas, porém em alguns casos pode-se observar patela alta e inclinação lateral (báscula) da patela.

A ressonância magnética evidencia, com frequência, alterações de sinal na cartilagem da patela, que muitas vezes não têm relação com o quadro clínico e não devem ser consideradas se não houver correlação com o quadro clínico.

### Tratamento

O tratamento da dor femoropatelar é essencialmente clínico, com o objetivo de restabelecer o envelope de função, buscando o melhor alongamento e fortalecimento da musculatura do quadril e da coxa. Há comprovação na literatura, com bom nível de evidência, da eficácia desse método no tratamento.<sup>10</sup> Exercícios excêntricos, em cadeia cinética fechada, devem ser realizados para melhorar o envelope de função, apesar de haver na literatura controvérsia sobre a melhor forma de fortalecimento muscular (cadeia fechada ou aberta).<sup>10-12</sup>

A melhora é percebida pelo paciente de forma gradual, sendo importante o trabalho de conscientização para manutenção do tratamento. O uso de bandagem patelar e de órteses femoropatelares deve ser desencorajado devido à falta de evidências sobre sua eficácia.<sup>13,14</sup> Os pacientes que apresentam pés planos podem se beneficiar do uso de palmilhas corretivas.<sup>15</sup>

Aqueles poucos pacientes que não apresentam melhora após período de fisioterapia podem ser tratados cirurgicamente. A liberação artroscópica do retináculo lateral e a sinovectomia peripatelar apresentam resultados inconstantes e devem ser consideradas indicação de exceção.<sup>8</sup> O tratamento da condromalácia (desbridamento artroscópico) não promove alívio dos sintomas e não deve ser realizado de forma isolada. O realinhamento do mecanismo extensor pode ser necessário em até 2% dos pacientes.<sup>9,16</sup>

### DOR DE ORIGEM MENISCAL

Existem 2 tipos de lesão meniscal a serem considerados: a lesão traumática, típica do adulto jovem, mais comum no gênero masculino; e a lesão degenerativa, comum após a 5ª década de vida e com maior incidência no gênero feminino.

Na lesão traumática existe história de trauma torcional do joelho, sendo seu diagnóstico diferencial principal com as lesões ligamentares, que são muito mais frequentes que as lesões meniscais nos pacientes jovens.

O derrame articular é de início mais tardio do que o causado pela lesão ligamentar e, normalmente, de menor volume, com

conteúdo na maioria das vezes inflamatório e não hemorrágico, como na lesão ligamentar.

A história da lesão meniscal degenerativa é insidiosa, geralmente não havendo fatores desencadeantes óbvios, como na lesão traumática. Comumente, os pacientes com lesão degenerativa apresentam osteoartrite concomitante. Estima-se que após 65 anos, 35% da população apresentarão lesão meniscal degenerativa, independentemente de sintomas.<sup>17</sup>

### Classificação

As lesões meniscais podem ser classificadas de acordo com o seu padrão morfológico em (Figura 12.4):

- Longitudinal vertical.
- Horizontal.
- Lesão em *flap*.
- Lesão degenerativa.
- Lesão complexa.
- Lesão radial.

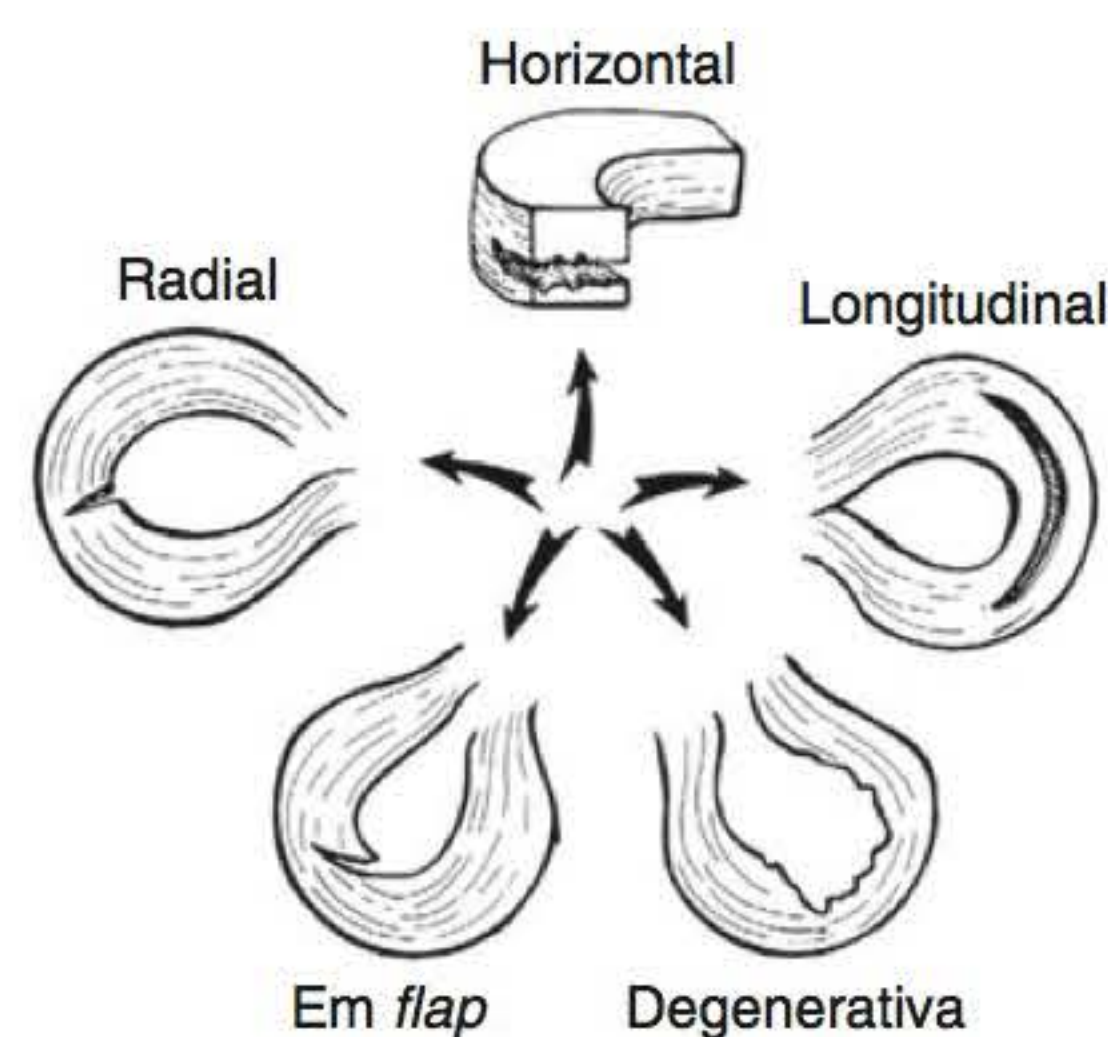
### Diagnóstico

Após obtenção da história clínica, o exame físico detalhado pode identificar boa parte das lesões meniscais.

Na história, geralmente, o paciente queixa-se de dor insidiosa, que se acentua com as mudanças de posição do joelho (dor ao se levantar da posição sentada, entrar e sair do carro, subir e descer escadas). A dor noturna é comum.

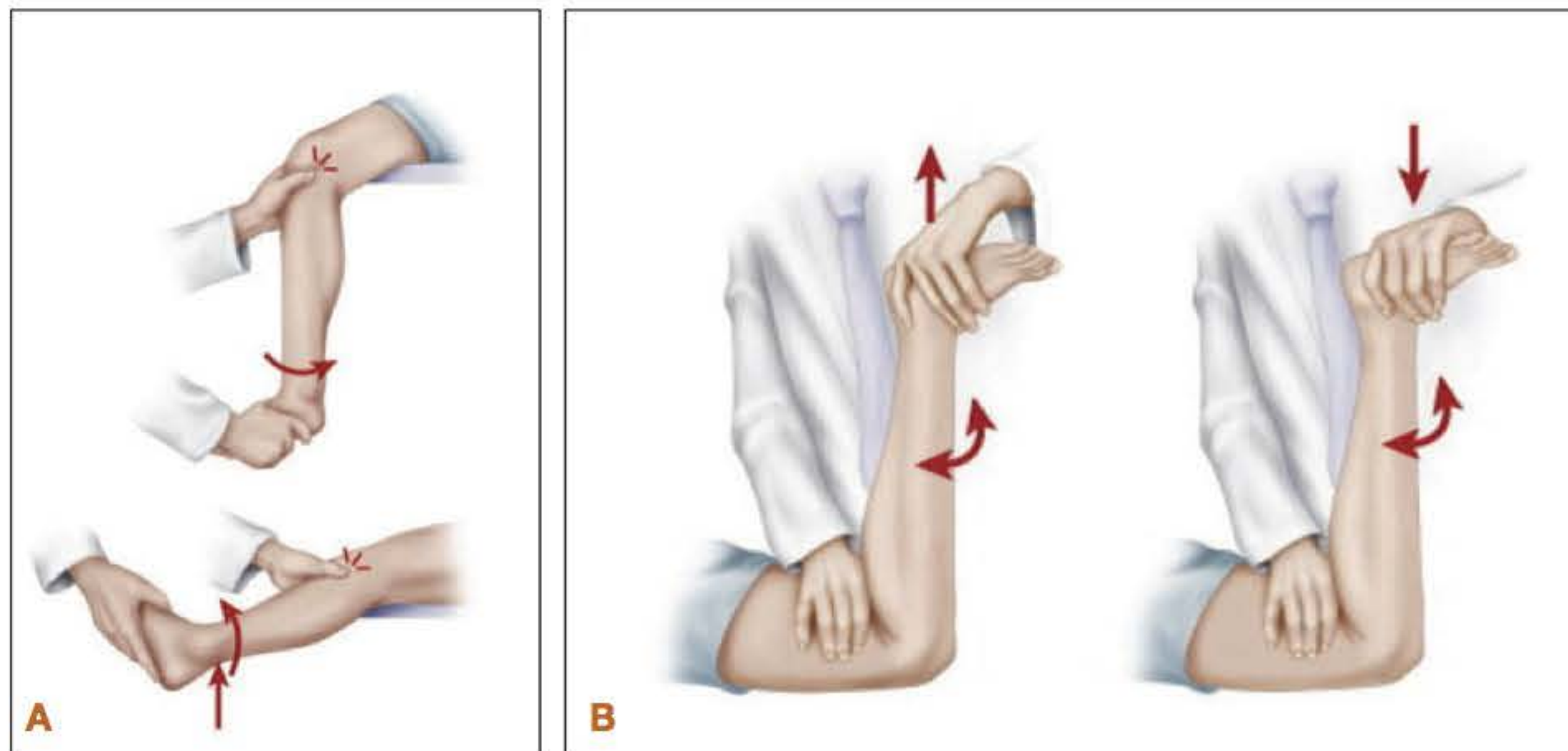
No exame físico, buscam-se atrofia muscular nas lesões crônicas, derrame articular (presente em 50% dos casos) e os testes específicos:

- **Dor à palpação da interlinha articular:** também conhecida como sinal de Smilie, a palpação dolorosa da interlinha articular está presente em mais de 63% dos casos, apresentando especificidade de 77%.<sup>18,19</sup> De forma isolada, é considerado o teste clínico mais fidedigno para lesão meniscal.
- **Sinal de McMurray:** faz-se com o paciente em decúbito dorsal, com flexão máxima do joelho e rodando-se a tibia interna e externamente, ao mesmo tempo diminuindo a flexão até 90 graus de flexão. O sinal é positivo quando desencadeia dor ou estalido em rotação externa para o menisco



**FIGURA 12.4** Desenho demonstrando padrão anatômico das lesões meniscais.





**FIGURA 12.5** Desenho demonstrando o teste de McMurray (A) e Apley (B).

medial e rotação interna para o menisco lateral. Sua sensibilidade e especificidade são, respectivamente 70% e 71% para lesões meniscais.<sup>19,20</sup>

- **Sinal de Apley:** com o paciente em decúbito ventral e joelho a 90 graus de flexão, faz-se compressão do pé no sentido da mesa de exame, associada a rotação interna e externa da tíbia em relação ao fêmur. O teste é considerado positivo quando o paciente se queixa de dor na interlinha articular durante o exame. Sua sensibilidade e especificidade é de 60% e 70%, respectivamente<sup>19</sup> (Figura 12.5).

### Diagnóstico complementar e diagnóstico diferencial

A ressonância magnética apresenta alta acurácia na detecção das lesões meniscais para confirmação diagnóstica, para avaliação de lesões secundárias e para classificação anatômica da lesão. A acurácia do exame com a melhoria dos aparelhos e o aumento da resolução das imagens se encontra acima de 90%<sup>21</sup> (Figura 12.6).



**FIGURA 12.6** Imagem ponderada em T2 de ressonância magnética demonstrando lesão do menisco medial.

A artroscopia como método diagnóstico tem indicação nos casos de alta suspeição clínica, porém sem achados pelo exame de ressonância magnética. Apresenta como vantagem a possibilidade de tratamento no mesmo ato, embora seja considerada um método invasivo (Figura 12.7).

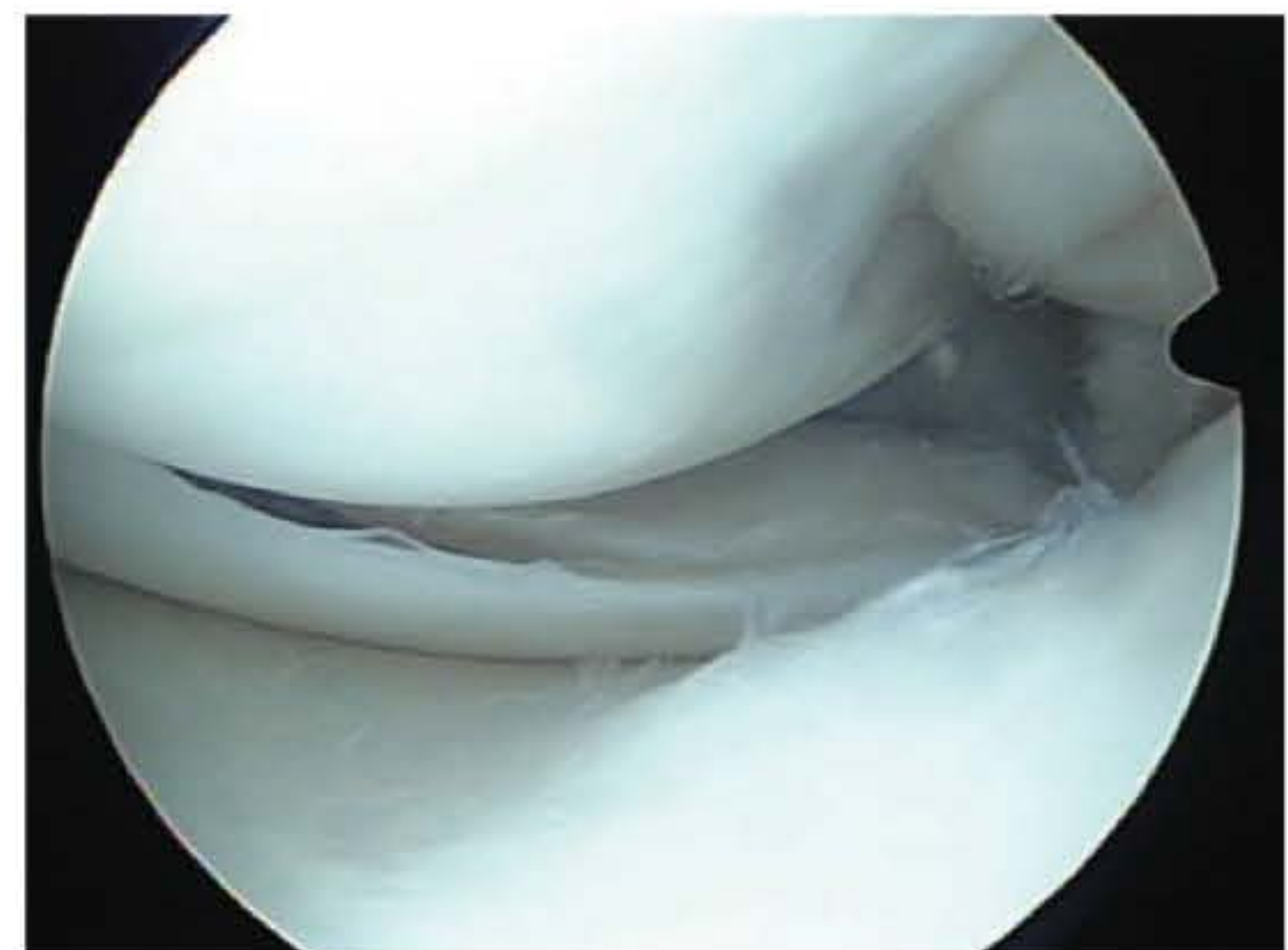
Testes ligamentares devem ser realizados em todo paciente com suspeita de lesão meniscal para afastar a hipótese de lesão ligamentar associada, principalmente do ligamento cruzado anterior.

### Tratamento

Na lesão meniscal degenerativa, o tratamento inicial é essencialmente clínico, com proteção da marcha (uso de bengala ou muletas), repouso e crioterapia. Pode-se utilizar anti-inflamatório não esteroide com cautela e por curto período. O tratamento fisioterápico visa melhorar a dor e o condicionamento muscular global dos membros inferiores.

As lesões traumáticas nos pacientes jovens, embora possam ser tratadas por medidas conservadoras, tendem a responder mal e necessitam de tratamento cirúrgico. Os pacientes com alta demanda esportiva, como atletas profissionais, são tratados cirurgicamente. Portanto, são indicações para o tratamento cirúrgico:

- Atletas de alto rendimento.
- Pacientes com falha no tratamento conservador.



**FIGURA 12.7** Lesão horizontal vertical do corno posterior do menisco medial.



- Sintomas mecânicos, como travamento articular.
- Alça de balde luxada e irredutível.
- Presença de outras lesões com indicação cirúrgica (p. ex., lesão do ligamento cruzado anterior).

O tratamento cirúrgico das lesões meniscais visa retornar a função articular. A *meniscectomia total* aberta utilizada no passado foi abandonada devido a sua associação com osteoartrite. A *meniscectomia parcial* artroscópica visa ressecar a área acometida com preservação da região sadia. Seu uso, nos últimos anos, aumentou com a popularização da artroscopia no tratamento das lesões do joelho. Sua vantagem consiste na simplicidade do procedimento, tempo cirúrgico pequeno, rápida recuperação do paciente e mínimo potencial algico. Hoje em dia, é a técnica mais utilizada no tratamento das lesões meniscais. Porém, mesmo a ressecção parcial do menisco pode gerar osteoartrite e piora funcional a médio e longo prazos.<sup>22</sup> O reparo meniscal vem ganhando espaço nos últimos anos, na tentativa de preservar as funções biomecânicas dos meniscos.<sup>23</sup> Os pré-requisitos para a realização da sutura (reparo) meniscal são:<sup>24</sup>

- Idade menor que 40 anos.
- Lesão em área vascularizada (a chamadas zona vermelha-vermelha ou vermelha-branca).
- Lesão de morfologia simples (p. ex., lesão longitudinal vertical ou lesão horizontal).
- Lesão traumática.
- Preferencialmente, associada a lesão do ligamento cruzado anterior.

Os pacientes submetidos, no passado, a meniscectomia total ou subtotal podem evoluir com osteoartrite e deformidade do joelho de forma rápida. Nesses casos, o transplante homólogo meniscal vem sendo estudado como alternativa de tratamento, no intuito de impedir esse desfecho. Embora poucas séries a longo prazo existam sobre o tema, essa técnica se apresenta como alternativa promissora.<sup>25</sup>

## DOR DE ORIGEM SINOVIAL

### Sinovite pós-traumática

A sinovite pós-traumática constitui, provavelmente, a causa mais comum de dor no joelho do paciente jovem.<sup>26</sup> Qualquer trauma no joelho é doloroso, e o sinovial pode reagir produzindo exsudato. Geralmente, após período de repouso, crioterapia e uso de anti-inflamatórios, ocorre remissão dos sintomas. Nos pacientes em que a dor e o derrame persistem por vários meses após o trauma, resistindo às medidas conservadoras, pode ser indicada a sinovectomia artroscópica.

### Sinovite vilonodular

A sinovite vilonodular frequentemente se manifesta como doença monoarticular, sendo de etiologia desconhecida. Ocorre espessamento difuso ou localizado do tecido sinovial devido ao depósito de hemossiderina. Devido ao depósito, a sinovial apresenta aspecto macroscópico típico, amarelo-avermelhado.<sup>27</sup>

A forma localizada da doença apresenta comportamento menos agressivo, com menor velocidade de progressão e menor

chance de recidiva. Já a forma difusa apresenta alta velocidade de progressão, alta taxa de recidiva e até destruição óssea.

O tratamento de escolha é o cirúrgico, com sinovectomia aberta ou artroscópica. Nos casos difusos, a combinação da abordagem aberta posterior com a artroscópica tem se tornado método-padrão devido à redução das taxas de recidiva.<sup>28</sup> Em casos com alta probabilidade de recidiva, a radioterapia local pode diminuir a taxa de recidiva.<sup>29</sup>

## Sinovite secundária a doenças autoimunes

A sinovite nas doenças autoimunes cursa com aumento de volume e espessamento sinovial. Na fase inicial, o diagnóstico diferencial com outras causas de sinovite no joelho é difícil e necessita de dados clínicos, como acometimento de outras articulações, acometimento de outros órgãos e sistemas, além de comprovação sorológica. Embora a biópsia sinovial com imuno-histoquímica e pesquisa de marcadores para doenças autoimunes seja possível, seu uso na prática clínica é limitada pela pequena disponibilidade e alto custo.<sup>30</sup>

O tratamento inicial das artrites autoimunes é clínico, com controle da doença de base. O ortopedista é chamado a intervir em casos refratários ao tratamento conservador ou em casos avançados da doença, quando já há deformidade ou degeneração do joelho. A sinovectomia, de preferência artroscópica, está indicada em casos refratários que não apresentem comprometimento ósseo ou deformidades articulares. As osteotomias corretivas são contraindicadas devido ao comprometimento sistêmico da doença, sendo a artroplastia total do joelho a melhor indicação nos casos avançados, por corrigir a deformidade articular e melhorar os sintomas.

## Plica sinovial

A plica sinovial é causa conhecida porém incomum de dor anterior no joelho. Ela se apresenta como dobra sinovial que persiste como resquício de um septo, que na vida embrionária divide o joelho em cavidades. Quatro tipos mais comuns podem ser descritos: infrapatelar (ligamento mucoso), suprapatelar, mediopatelar (banda de Lino) e lateral. Raramente essas estruturas causam sintomas, exceto quando por atrito ou inflamação elas se espessam e geram sintomas mecânicos e dolorosos. A síndrome da prateleira medial descreve dor e estalidos decorrentes do espessamento da plica mediopatelar devido ao atrito desta com o côndilo femoral medial. O tratamento conservador com repouso e uso de anti-inflamatórios tende a melhorar os sintomas, sendo o tratamento cirúrgico (ressecção da plica) reservado aos casos refratários.<sup>31</sup>

## DOR PERIPATELAR

A maioria das causas de dor peripatelar é secundária ao mau alinhamento do membro inferior ou à sobrecarga do mecanismo extensor no esporte ou na vida cotidiana. O mau condicionamento muscular e as alterações do desenvolvimento do membro durante o crescimento podem também gerar esse padrão de dor no joelho.



## Bursites

A bursa é um tecido conjuntivo frouxo presente na maioria das articulações, com função de proteger e facilitar o movimento. O joelho apresenta várias bursas, sendo as mais importantes:

- Bursa pré-patelar.
- Bursa suprapatelar (Figura 12.8).
- Bursa infrapatelar
- Bursa da “pata de ganso”.
- Bursa do gastrocnêmio medial.
- Bursa do tendão do músculo semimembranoso.

A bursa pré-patelar localiza-se na região anterior da metade distal da patela. Sua irritação é secundária a um trauma direto ou a fricção local. Tipicamente, o paciente apresenta dor, aumento de volume local e hiperemia. Em casos complicados com infecção secundária, os sinais e sintomas se tornam mais intensos. Não ocorre derrame articular, e a mobilidade do joelho se encontra preservada e indolor. O tratamento inicial é conservador, com a administração de anti-inflamatórios. Os casos complicados com infecção bacteriana secundária ou os casos crônicos refratários ao tratamento conservador devem ser submetidos a bursectomia. O uso de antimicrobianos está indicado nos casos infectados.<sup>32</sup>

A “pata de ganso” localiza-se no terço proximal da perna, na sua região anteromedial proximal. Esse nome designa o tendão conjunto composto pelo semitendíneo, grácil e sartório, que se inserem superficialmente ao ligamento colateral medial superficial. A bursite ocorre por traumatismo direto, por fricção ou por excesso de atividades que envolvam a flexão do joelho. A dor é bem localizada nessa região, nem sempre havendo aumento de volume. Dor à palpação local está presente na maioria dos casos. O tratamento conservador apresenta boa resposta, sendo a infiltração de corticosteroide de depósito uma opção nos casos refratários.



**FIGURA 12.8** Aumento de volume suprapatelar decorrente de bursite suprapatelar do joelho esquerdo. Observe que não há derrame articular associado.

## Doença de Osgood-Schlatter

É considerada uma osteocondrose, também denominada apofisite, que ocorre na tuberosidade tibial anterior, local de inserção do tendão patelar. Essa região recebe força constante de tração pelo tendão patelar, sendo uma das teorias para o seu surgimento.<sup>33</sup>

A doença de Osgood-Schlatter é mais frequente no gênero masculino, na fase de crescimento, acometendo aproximadamente 10% da população brasileira.<sup>34</sup> Dor e aumento de volume local, principalmente durante ou após as atividades físicas, são aspectos clínicos típicos. A avaliação radiográfica demonstra irregularidades na apófise de crescimento da tuberosidade tibial anterior, achado que não é patognomônico da doença (Figura 12.9). Encurtamento do músculo reto femoral foi associado ao surgimento da doença em estudo recente.<sup>34</sup>

O tratamento na fase aguda é feito com o uso de analgésicos, restrição das atividades que geram os sintomas e conscientização do paciente e dos pais sobre o quadro. Geralmente, a doença é autolimitada, cessando ao final do crescimento. Alguns relatos de casos tentam associá-la à dor crônica no joelho na fase adulta e a rupturas do mecanismo extensor, ainda sem respaldo da literatura.<sup>35</sup>



**FIGURA 12.9** Aspecto radiográfico típico da irregularidade apofisária (seta) presente na síndrome de Osgood-Schlatter.

## Doença de Sinding-Larsen-Johansson

Apofisite de tração do polo inferior da patela, menos comum do que a doença de Osgood-Schlatter. Também é autolimitada e acomete adolescentes durante a fase de crescimento.

A dor localiza-se no polo inferior da patela e se acentua com as atividades físicas. O encurtamento da musculatura posterior da coxa e do tríceps sural é achado frequente. A irregularidade do polo inferior da patela é característica. A abordagem é a mesma da doença de Osgood-Schlatter.<sup>36</sup>

## DOR DE ORIGEM OSTEOCONDRA

### Osteonecrose

Sua etiologia ainda não é conhecida, mas o processo isquêmico e a fratura por insuficiência são considerados como causa.



O côndilo femoral medial é frequentemente acometido, mas o côndilo femoral lateral e o planalto tibial são também locais comuns.

São considerados fatores de risco para o seu desenvolvimento:

- Alcoolismo.
- Dislipidemia.
- Uso crônico de corticoide.
- Disbarismo.

Quando não há fatores de risco associados, denomina-se *osteonecrose primária* ou *idiopática*, ao passo que, quando associada a eles, denomina-se *osteonecrose secundária*.

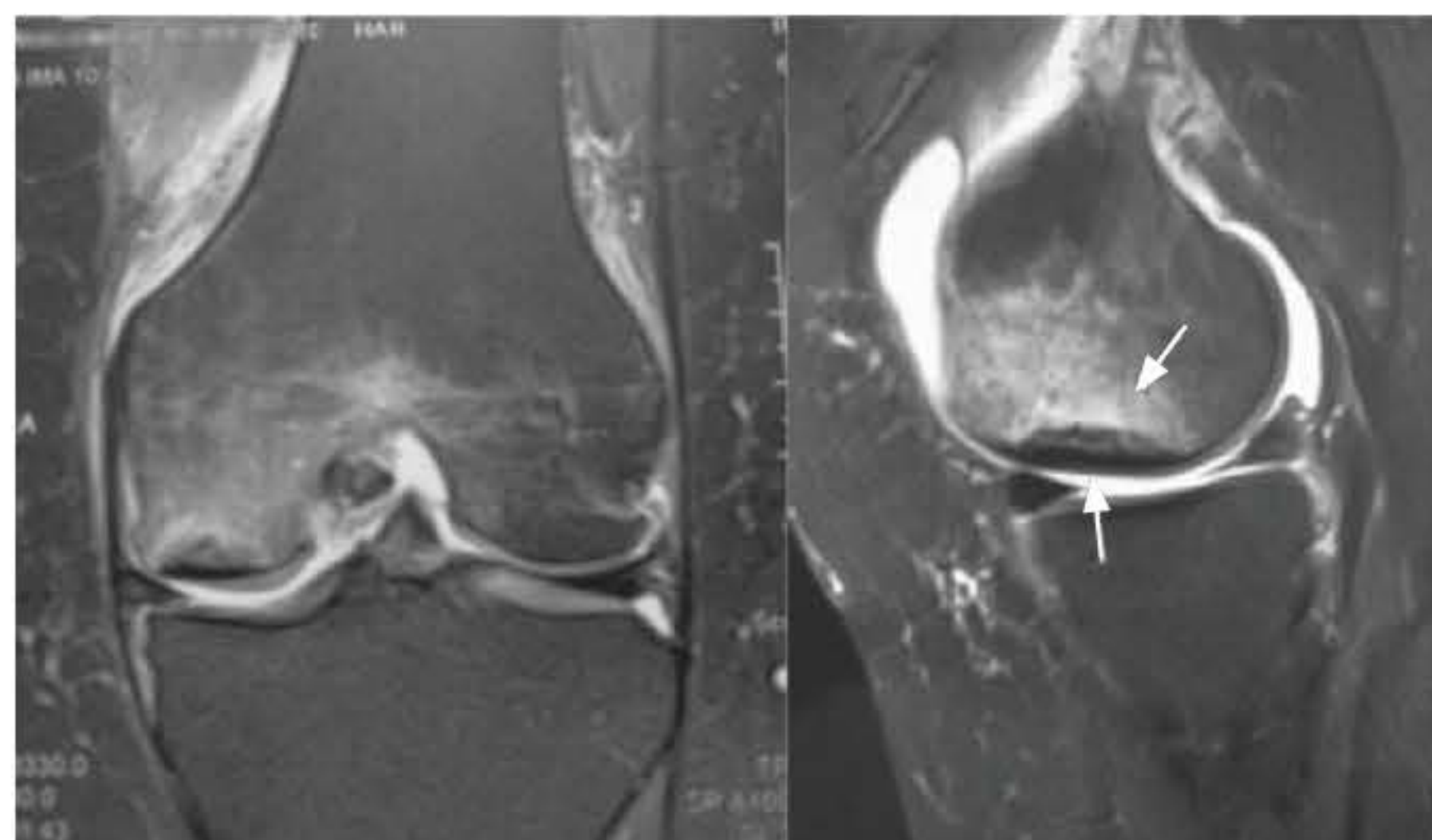
O joelho é o segundo local mais acometido pela osteonecrose, perdendo apenas para o quadril. Dez por cento dos pacientes com osteonecrose do quadril desenvolverão doença concomitante no joelho. Tipicamente, o paciente portador de osteonecrose primária pertence ao gênero feminino, sendo o pico de incidência entre a 5ª e a 6ª décadas de vida.

A dor na osteonecrose primária surge de forma aguda, sendo possível a definição pelo paciente da data de início dos sintomas. Dor de forte intensidade, aumento de volume local e claudicação estão presentes na maioria dos pacientes. Como o local típico de acometimento nos casos primários é a região inferomedial do côndilo femoral medial, a dor tende a ser referida na face medial do joelho.

Radiograficamente, a osteonecrose pode ser classificada em 5 fases:<sup>37</sup>

- Radiografia normal, ressonância magnética alterada.
- Achatamento leve do côndilo femoral medial.
- Presença de fratura subcondral, evidenciada pelo sinal da crescente.
- Halo esclerótico no côndilo femoral medial, diminuição do espaço articular medial.
- Doença degenerativa articular avançada.

A ressonância magnética pode ser solicitada em casos de dúvida diagnóstica ou para avaliação do diagnóstico diferencial (Figura 12.10).



**FIGURA 12.10** Osteonecrose do côndilo femoral medial em área típica do joelho observada em exame de ressonância magnética. Note o edema no osso subcondral associado (seta branca à direita).

O tratamento da osteonecrose varia com a fase da doença. Quando a anatomia articular ainda está preservada (estágios iniciais), medidas para alívio da dor e restrição da carga no membro acometido devem ser encorajadas. Alguns pacientes apresentarão revascularização regional sem perda do formato do côndilo femoral. Outros evoluem até os estágios 4 e 5, com perda funcional importante e descompensação do eixo articular. Nesses casos, osteotomia ou artroplastia do joelho passa a ser a única opção de tratamento.

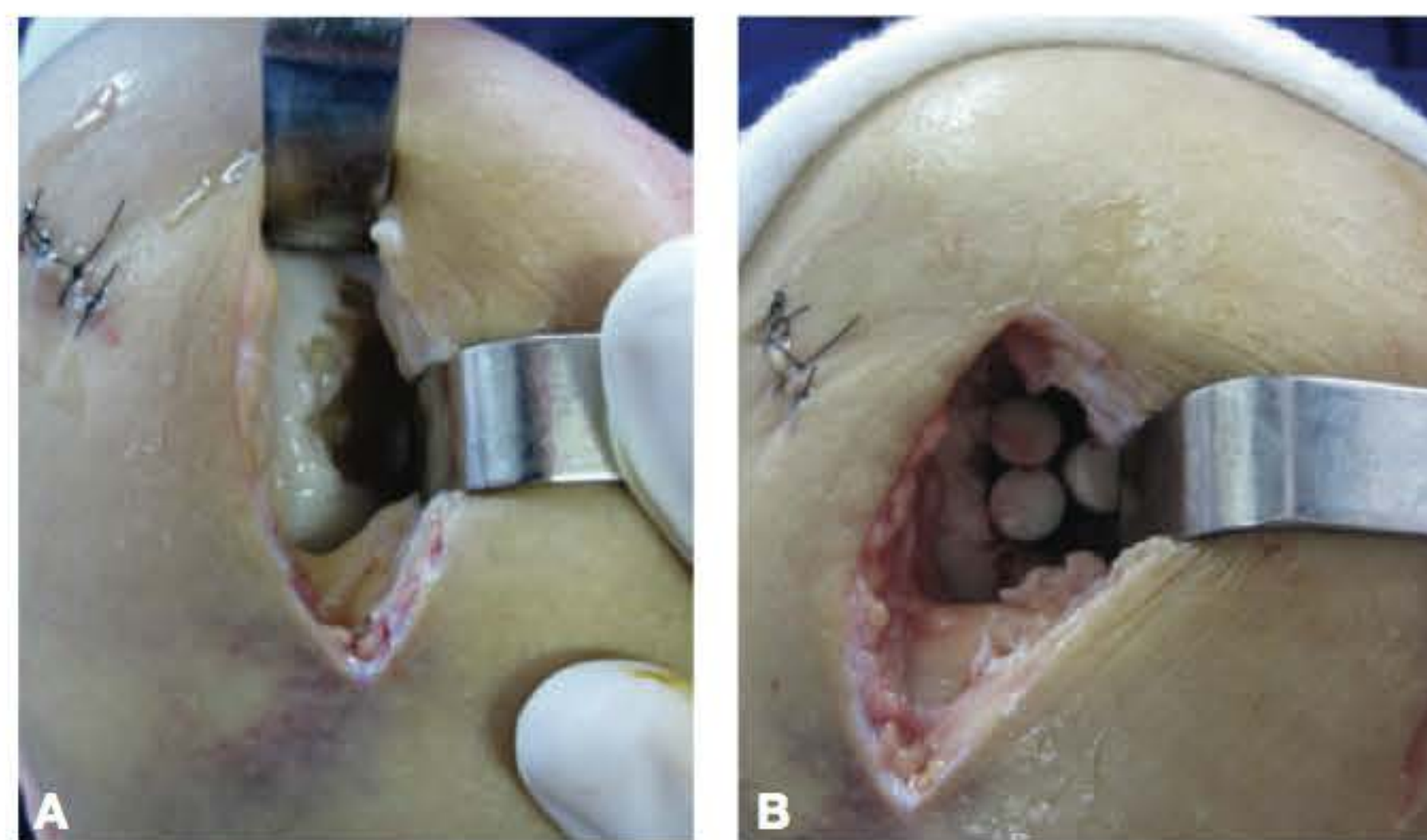
### Lesão condral traumática

A cartilagem possui capacidade de regeneração limitada. Embora haja resposta ao trauma, principalmente pelos condrócitos, o reparo da matriz condral ocorre de forma limitada e geralmente produzindo tecido fibrocartilaginoso de pior qualidade mecânica.

A manifestação clínica das lesões condrais é variada, sendo a maioria delas assintomáticas. A dor e o derrame articular são os sintomas mais frequentes. São decorrentes de lesão osteocondral 5%-10% das hemartroses pós-traumáticas. Bloqueio articular com limitação da movimentação sugere lesão condral com formação de corpo livre.

O tratamento das lesões cartilaginosas varia entre conduta expectante até cirurgias de alta complexidade para substituição condral. Entre elas, podemos citar:

- **Microfratura e desbridamento:** esses procedimentos têm por objetivo retirar tecido condral desvitalizado do leito lesado e estimular o crescimento de fibrocartilagem para cobertura do osso subcondral. Têm como vantagem a facilidade de realização e o fato de não necessitarem de enxerto osteocondral, com diminuição da morbidade. A restrição de apoio do membro acometido é necessária no pós-operatório.
- **Transplante autólogo osteocondral:** também conhecido como mosaicoplastia, em que cilindros milimetrados são retirados do próprio joelho do paciente e implantados na área acometida (Figura 12.11). Sua grande vantagem é preencher o defeito condral com cartilagem hialina, biológica e biomecanicamente melhor do que a fibrocartilagem. Sua desvantagem é a possível morbidade associada à área doadora.



**FIGURA 12.11** Transplante de aloenxerto de cartilagem (mosaicoplastia). Lesão osteocondral no côndilo femoral medial. **A.** Após preparo do leito para receber o transplante. **B.** Aspecto final após o transplante realizado.



- **Transplante autólogo de condrócito:** técnica que envolve engenharia tecidual, pela qual tecido condral do paciente é retirado e processado no laboratório e cultivado no intuito de produzir matriz extracelular e celular (condrócitos). Esse tecido é implantado em um segundo momento e inserido no leito da lesão com arcabouço estrutural (*scaffold*) e suturado no leito com periósteo do próprio paciente. A técnica é indicada para lesões  $>2\text{ cm}^3$ . Apresenta vantagem de estimular tecido cartilaginoso hialino. Tem como desvantagem o custo, a disponibilidade baixa, a necessidade de 2 tempos cirúrgicos e a complexidade.

Estudos recentes, incluindo revisão sistemática, demonstraram ausência de superioridade de uma técnica sobre a outra.<sup>38</sup> Embora os 2 métodos de transplante apresentem vantagens teóricas em termos de qualidade do tecido regenerado, apresentam morbidade maior que o desbridamento e a microfratura. Safran *et al.* consideram essa combinação de fatores como decisiva na tomada de conduta, mantendo a microfratura como a 1ª opção no tratamento das lesões condrais traumáticas.<sup>39</sup>

### Osteoartrite

Artrose é o resultado final de eventos mecânicos e biológicos que alteram o equilíbrio da produção e degradação da matriz proteica e celular da cartilagem. Por definição, o padrão de acometimento é em “espelho”, ou seja, acometimento nas 2 faces da articulação acometida. Produção de osteófitos ocorre em graus diferentes, associado a esclerose e exposição do osso subcondral.

A artrose do joelho acomete com maior frequência o gênero feminino, sendo na maioria das vezes de causa idiopática. Alteração do eixo mecânico do joelho pode ocorrer, sendo mais comum o desalinhamento em varo. Fatores predisponentes ao desenvolvimento da osteoartrite são:

- Obesidade.
- Hereditariedade.
- Lesões meniscais, ligamentares e condrais prévias.
- Desalinhamento mecânico prévio dos membros inferiores.

O tratamento inicial é conservador, com a conscientização do paciente sobre sua doença. A orientação sobre redução ponderal e melhora da condição muscular do membro acometido é parte fundamental do tratamento não cirúrgico.<sup>40</sup> A fisioterapia motora, com medidas analgésicas, manutenção da mobilidade e fortalecimento muscular com atividades de baixo impacto, pode gerar grande benefício ao paciente.<sup>41</sup>

Analgésicos devem ser utilizados de acordo com o grau de sintomatologia. Medicamentos condroprotetores, embora amplamente utilizados, falham em demonstrar evidência no controle da dor e na evolução da doença, de acordo com recente revisão.<sup>42</sup>

As infiltrações com corticosteroide de depósito de alto peso molecular são importantes no tratamento de crises álgicas presentes na osteoartrite, sendo a triancinolona o que apresenta efeito mais duradouro.<sup>43</sup> A viscosuplementação com ácido hialurônico pode ter benefício no controle da dor em casos mais leves, sem alterações do eixo mecânico do joelho.<sup>42</sup>

Os desvios do eixo mecânico do joelho podem ser causa ou consequência da osteoartrite do joelho, levando a sobrecarga do compartimento acometido no apoio. Normalmente, no joelho com valgismo fisiológico, 60% do peso corporal é transmitido pelo compartimento medial e 40% pelo compartimento lateral. No paciente com 5 graus de varo, essa distribuição se altera para 90% pelo compartimento medial e 10% pelo compartimento lateral. Nessa situação, a correção do eixo mecânico por meio de osteotomias visa melhorar a distribuição de carga, bem como retardar a progressão da osteoartrite (Figura 12.12). Os critérios para indicação de osteotomias são:

- Acometimento unicompartmental.
- Amplitude articular mínima de 90 graus.
- Deformidade em flexão  $<15$  graus.
- Ausência de doença autoimune.
- Deformidades entre 20 graus de valgo e 20 graus de varo.
- Idade  $<60$  anos, embora se deva avaliar a idade biológica e não a cronológica.

A principal indicação para artroplastia do joelho é a falha do tratamento conservador. Eventualmente, correção de graves deformidades ou grandes restrições da mobilidade podem ser indicações para esse procedimento. É considerada cirurgia de grande porte, devendo sempre ser avaliada no contexto clínico do paciente. Idealmente, a cirurgia deve ser realizada após a 6ª década de vida, embora em alguns casos sua realização possa ser antecipada.

São consideradas contraindicações absolutas à artroplastia do joelho:<sup>44</sup>

- Infecção ativa local ou sistêmica.
- Insuficiência anatômica ou funcional do mecanismo extensor do joelho.
- Recurvato decorrente de fraqueza muscular.
- Presença de artrodese indolor e funcional.

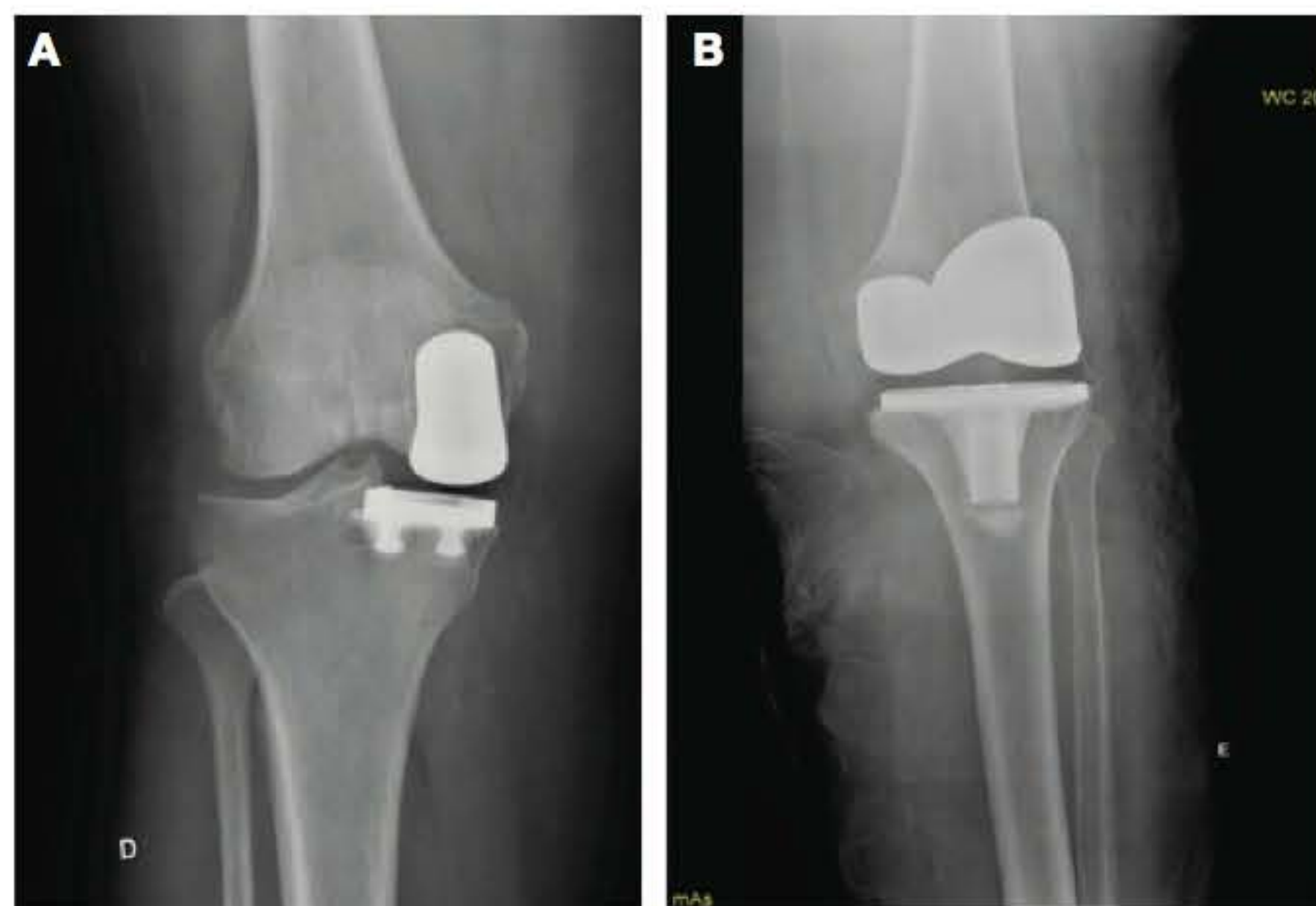
A artroplastia do joelho pode ser dividida em artroplastia total ou parcial, dependendo do tipo da substituição realizada.



**FIGURA 12.12** Osteotomia tibial de valgização do joelho para tratamento de artrose no compartimento medial do joelho.



A parcial é limitada a quadros localizados em único compartimento articular, enquanto a total é indicada para quadros mais avançados de artrose. Os resultados das 2 técnicas são comparáveis, porém a artroplastia parcial apresenta chance aumentada de revisão cirúrgica devido à progressão da doença para outros compartimentos ou devido a falhas técnicas<sup>45,46</sup> (Figura 12.13).



**FIGURA 12.13** A. Exemplo de artroplastia parcial. B. Artroplastia total.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saavedra MA, Navarro-Zarza JE, Villasenor-Ovies P, Canoso JJ, Vargas A, Chiapas-Gasca K et al. Clinical anatomy of the knee. *Reumatol Clin*. 2012; 8 Suppl 2:39-45.
2. Clarke H, Scott W, Insall J, Pedersen H, Math K, Vigorita V et al. Anatomy. In: Scott W. (Ed.) *Insall & Scott: Surgery of the knee*. vol. 1, 4. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 3-66.
3. Greis PE, Bardana DD, Holmstrom MC, Burks RT. Meniscal injury: I. Basic science and evaluation. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002; 10(3):168-76.
4. Grelsamer RP. Patellar nomenclature: the Tower of Babel revisited. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 60-5.
5. Pihlajamäki HK, Kuikka PI, Leppanen VV, Kiuru MJ, Mattila VM. Reliability of clinical findings and magnetic resonance imaging for the diagnosis of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92:927-34.
6. Dye SF. The pathophysiology of patellofemoral pain: a tissue homeostasis perspective. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 100-10.
7. Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB, Felson DT, Kwoh K, Newman A et al. Patella malalignment, pain and patellofemoral progression: the Health ABC Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15:1120-7.
8. McCarthy MM, Strickland SM. Patellofemoral pain: an update on diagnostic and treatment options. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013.
9. Fulkerson JP. Diagnosis and treatment of patients with patellofemoral pain. *Am J Sports Med*. 2002; 30(3):447-56.
10. Heintjes E, Berger MY, Bierma-Zeinstra SM, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW. Exercise therapy for patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD003472.
11. Witvrouw E, Lysens R, Bellemans J, Peers K, Vanderstraeten G. Open versus closed kinetic chain exercises for patellofemoral pain. A prospective, randomized study. *Am J Sports Med*. 2000; 28(5):687-94.
12. Cabral CMN, Melim AMO, Sacco ICN, Marques AP. Physical therapy in patellofemoral syndrome patients: comparison of open and closed kinetic chain exercises. *Acta ortop bras*. 2008;16(3):180-5.
13. Callaghan MJ, Selfe J. Patellar taping for patellofemoral pain syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:CD006717.
14. D'Hondt N E, Aufdemkampe G, Kerkhoffs GM, Struijs PA, Verheul C, van Dijk CN. Withdrawn: Orthotic devices for treating patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD002267.
15. Kosashvili Y, Fridman T, Backstein D, Safir O, Bar Ziv Y. The correlation between pes planus and anterior knee or intermittent low back pain. *Foot Ankle Int*. 2008; 29:910-3.
16. Andrade MAP, Silva GMA, Freire MM, Teixeira LEM. Surgical treatment of patellofemoral instability. *Rev Bras Ortop*. 2009; 44(6):529-32.
17. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL et al. Surgery versus Physical Therapy for a Meniscal Tear and Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013.
18. Eren OT. The accuracy of joint line tenderness by physical examination in the diagnosis of meniscal tears. *Arthroscopy*. 2003; 19(8):850-4.
19. Miller III RH, Azar FM. Chapter 45: knee injuries, menisci. Canale & Beaty: *Campbell's Operative Orthopaedics*. 2013; 3(45).
20. Konan S, Rayan F, Haddad FS. Do physical diagnostic tests accurately detect meniscal tears? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009; 17(7):806-11.
21. Fox MG. MR imaging of the meniscus: review, current trends, and clinical implications. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(6): 1033-53, vii.
22. Lubowitz JH, Poehling GG. Save the meniscus. *Arthroscopy*. 2011; 27(3):301-2.
23. Paxton ES, Stock MV, Brophy RH. Meniscal repair versus partial meniscectomy: a systematic review comparing reoperation rates and clinical outcomes. *Arthroscopy*. 2011; 27(9):1275-88.
24. Greis PE, Holmstrom MC, Bardana DD, Burks RT. Meniscal injury: II. Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002; 10(3):177-87.
25. Lee BS, Kim JM, Sohn DW, Bin SI. Review of meniscal allograft transplantation focusing on long-term results and evaluation methods. *Knee Surg Relat Res*. 2013; 25(1):1-6.
26. Fredberg U, Bolvig L. Traumatic arthritis in sport. *Scand J Med Sci Sports*. 2001; 11(4):251-4.
27. Tyler WK, Vidal AF, Williams RJ, Healey JH. Pigmented villonodular synovitis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006; 14(6):376-85.
28. Colman MW, Ye J, Weiss KR, Goodman MA, McGough 3rd RL. Does combined open and arthroscopic synovectomy for diffuse PVNS of the knee improve recurrence rates? *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471(3):883-90.
29. Carvalho Jr LH, Soares LF, Goncalves MB, Temponi EF, Melo Silva Jr O. Long-term success in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with subtotal synovectomy and radiotherapy. *Arthroscopy*. 2012; 28(9):1271-4.
30. Bresnihan B. Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Res Ther*. 2003; 5(6):271-8.
31. Schindler OS. The Sneaky Plica revisited: morphology, pathophysiology and treatment of synovial plicae of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013.
32. Aaron DL, Patel A, Kayiaros S, Calfee R. Four common types of bursitis: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19(6):359-67.
33. Gholve PA, Scher DM, Khakharia S, Widmann RF, Green DW. Osgood Schlatter syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(1):44-50.



34. Lucena GLD, Gomes CdS, Guerra RO. Prevalence and associated factors of Osgood-Schlatter syndrome in a population-based sample of Brazilian adolescents. 2011.
35. Cakmak S, Tekin L, Akarsu S. Long-term outcome of Osgood-Schlatter disease: not always favorable. *Rheumatol Int*. 2012.
36. Medlar RC, Lyne ED. Sinding-Larsen-Johansson disease. Its etiology and natural history. *J Bone Joint Surg Am*. 1978; 60(8):1113-6.
37. Motohashi M, Morii T, Koshino T. Clinical course and roentgenographic changes of osteonecrosis in the femoral condyle under conservative treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; (266):156-61.
38. Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (10):CD003323.
39. Safran MR, Seiber K. The evidence for surgical repair of articular cartilage in the knee. 2010.
40. Kon E, Filardo G, Drobic M, Madry H, Jelic M, van Dijk N et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012; 20(3):436-49.
41. Jayadev C, Khan T, Coulter A, Beard DJ, Price AJ. Patient decision aids in knee replacement surgery. *Knee*. 2012; 19(6):746-50.
42. Richmond J, Hunter D, Irrgang J, Jones MH, Levy B, Marx R et al. Treatment of osteoarthritis of the knee (Nonarthroplasty). 2009.
43. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2):137-62.
44. Mihalko W. Chapter 7 – Arthroplasty of the knee. *Canale & Beaty: Campbell's Operative Orthopaedics*. 2013; 1(7).
45. Koskinen E, Eskelinen A, Paavolainen P, Pulkkinen P, Remes V. Comparison of survival and cost-effectiveness between unicompartmental arthroplasty and total knee arthroplasty in patients with primary osteoarthritis: a follow-up study of 50,493 knee replacements from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2008; 79(4):499-507.
46. Griffin T, Rowden N, Morgan D, Atkinson R, Woodruff P, Maddern G. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study. *ANZ J Surg*. 2007; 77(4):214-21.



## Tornozelo e pé

Antônio César Mezêncio da Silveira  
César Maia Mezêncio

### INTRODUÇÃO

O pé está sujeito a artrites incapacitantes de causas diversas e que ocorrem em variados locais. O tratamento de um pé reumatoide requer o entendimento exato da doença reumática em geral e a compreensão da estrutura e da função do pé normal.

A artrite reumatoide afeta inicialmente o pé em 16% dos casos. Minaker e Little observaram que o pé doloroso era o único sintoma inicial em 28% dos casos, além de ocorrer em 90% dos casos em algum momento da evolução.<sup>1</sup> Vainio constatou que, de 955 adultos com artrite reumatoide, 89% apresentavam sintomas nos pés.<sup>2</sup> Outros autores descreveram o envolvimento dos pés, clínica ou radiográfica, em até 100% dos casos.<sup>3</sup> Assim, para poder tratar com sucesso tanto as alterações estáticas quanto as dinâmicas, é indispensável seguir uma rotina de avaliação do acometimento dos tornozelos e dos pés, na artrite reumatoide e em outras afecções articulares, antes de se propor qualquer tratamento nos membros inferiores. Afinal, para o paciente pouco valor terá poder movimentar perfeitamente o quadril ou o joelho, graças a uma prótese total, se não puder andar porque os pés o incomodam.

O conhecimento da estrutura e função normais do tornozelo e do pé é fundamental para a abordagem das enfermidades que acometem esse segmento. A grande quantidade de articulações no pé e a associação entre mobilidade e estabilidade tornam essa área de particular interesse no estudo das artrites. A postura ereta do homem requer uma base firme, mas, durante a marcha, a extremidade inferior deve responder a uma demanda cíclica de flexibilidade e elasticidade, tendo o pé a função de absorver e transmitir forças dinâmicas, e a eficácia dessa dupla função depende da integridade das diferentes articulações.

### ANATOMIA DO TORNOZELO E PÉ

O estudo anatômico detalhado foge ao objetivo principal deste livro, mas, dada a importância desse aspecto nos acometimentos

do pé e do tornozelo, faremos breve revisão da anatomia e da biomecânica desse segmento.

Diferentemente de outras regiões do corpo, devemos considerar no pé uma anatomia intrínseca, constituída pelos elementos estruturais, e uma anatomia extrínseca, constituída pelo calçado, que varia amplamente de acordo com os hábitos e os costumes de regiões e épocas diferentes, muitas vezes o responsável pelas queixas do paciente.

No estudo anatômico e biodinâmico do pé e do tornozelo, impõem-se algumas considerações prévias:

- Na posição ortostática, o pé está sempre sustentando o peso corporal, o que configura morfologia distinta daquela encontrada quando o pé está sem carga.
- Nessa posição, mesmo estática, não existe repouso absoluto, havendo sempre alguma atividade muscular.
- O pé é uma estrutura que lembra grosseiramente uma abóbada e, do ponto de vista geométrico, é uma figura tridimensional, podendo conter uma infinidade de arcos, figura bidimensional.
- O pé inicia-se na articulação tibiotársica.

O tornozelo é uma articulação sinovial, em dobradiça, permitindo os movimentos de flexão plantar de 45 graus e flexão dorsal de 25 graus.

O pé é uma unidade complexa, composta de 26 ossos. Didaticamente pode ser dividido em 3 segmentos funcionais: o retropé, constituído pelo tálus e calcâneo; o médio pé, pelos 5 ossos do tarso, que formam um romboide irregular com base externa e o ápice interno; e o antepé, formado pelos metatarsos e pelas falanges.

Para exercer suas funções de locomoção, sustentação, equilíbrio, amortecedor de choques e sensor do solo, é importante que o pé seja elástico, flexível e, ao mesmo tempo, resistente. Sua estabilidade estática é garantida, principalmente, pelos ossos e ligamentos, enquanto músculos e tendões asseguram a estabilidade dinâmica.<sup>4</sup>



Os movimentos do pé são complexos e envolvem várias articulações:

- **Articulação subtalar:** realiza movimentos de inversão de 20 graus e eversão de 10 graus.
- **Complexo articular de Chopart (articulação mediotársica ou talonavicular e calcaneocuboídea):** realiza movimentos de flexão plantar e dorsal, além de adução e abdução.
- **Complexo articular de Lisfranc (articulação tarsometatarsica):** realiza movimentos de supinação/pronação e flexão plantar/dorsal.
- **Articulações metatarsofalângicas:** realizam movimentos de 70 graus de flexão dorsal e 30 graus de flexão plantar.
- **Articulações interfalângicas:** realizam movimentos de 10 graus de flexão dorsal e 45 graus de flexão plantar.

O pé funciona como alavanca na qual a potência é representada pela força muscular do tríceps ou do grupo extensor; o ponto de apoio fica no antepé ou retropé, dependendo da fase da marcha, e a resistência é oposta através da articulação tibiotársica, representada pelas variações dinâmicas do próprio peso do paciente. Pode-se demonstrar que, na posição estática, em indivíduo normal, 53% do peso corporal vão diretamente para o retropé e 47% para o antepé. A carga destinada ao antepé se divide em 6 partes, uma vez que aquela que se dirige para o 1º metatarso divide-se entre os 2 sesamoides.

A marcha se caracteriza por uma série sucessiva de equilíbrio e desequilíbrio do corpo, e, do ponto de vista dinâmico, ocorre em 2 fases distintas: apoio e balanço. A fase de apoio ocupa a maior parte do ciclo da marcha (60%), enquanto a fase de balanço ocupa 40% do tempo do ciclo, entendendo-se como ciclo da marcha a sucessão de 2 passos.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Predominam no paciente reumatoide, com acometimento dos pés e tornozelos, as queixas de dor, deformidades e alterações do apoio com suas inevitáveis consequências: dificuldade para a marcha e ortostatismo, cansaço, pressão inadequada do calçado, quase sempre relacionadas com tentativas frustradas de tratamento. Na abordagem do paciente deve ser pesquisado, além do acometimento osteoarticular, o provável comprometimento também dos sistemas vascular e nervoso, considerando-se tratar de doença sistêmica e que a dificuldade para a marcha leva a inevitável aumento de gasto de energia com sobrecarga de outros órgãos.

### HISTÓRIA

Interrogatório cuidadoso deve abordar o tempo de aparecimento da queixa e sua evolução associada ou não às deformidades, uma vez que frequentemente a presença delas nem sempre está relacionada com a causa da dor e da incapacidade. O objetivo básico da história é a determinação exata das estruturas anatômicas acometidas associadas a alterações funcionais envolvidas na origem da dor e se existe controle eficaz da doença de base.

- **Dados pessoais:** idade, sexo, raça, profissão e nacionalidade.
- **Queixa principal:** razão principal da procura de assistência.
- **História da moléstia atual:** início e características dos sintomas; localização, duração e gravidade; presença de deformidades e sua progressão; relação com outros sintomas e atividades; piora e remissão; uso de medicação e tratamentos prévios.
- **História pregressa:** passado mórbido, cirurgias, traumas e medicações.
- **História familiar:** queixas ou doenças semelhantes na família e hereditariedade.
- **Anamnese especial:** investigação de outros aparelhos e sistemas.
- **História social:** estado psicológico, expectativas, problemas legais ou familiares que possam influir no método ou na expectativa quanto ao tratamento proposto.
- **Hábitos pessoais:** tabagismo, etilismo, alimentação e uso de drogas.

### EXAME FÍSICO

O exame físico deve ser feito em ambiente bem iluminado, estando o paciente com os membros inferiores desnudos. Inicia-se com uma abordagem geral, procurando alterações em todos os segmentos, especialmente na coluna vertebral, joelhos e quadris, observando-se nos membros inferiores deformidades torsionais, angulares, dismetrias, alterações de volume segmentares ou globais.<sup>5</sup>

### INSPEÇÃO GERAL

- **Estado mental:** vigilância e orientação; queixas múltiplas, tensão, fixação, sudorese profusa, labilidade emocional, apatia, agitação e indiferença podem sugerir distúrbios emocionais.
- **Postura:** anormalidades da coluna e membros podem levar à verdadeira etiologia da queixa.
- **Movimentos do corpo:** movimentos involuntários, como os tiques, em pessoas tensas, na epilepsia, uremia, uso de drogas e tremores, como na intoxicação etílica, tireotoxicose, esclerose múltipla, parkinsonismo, histeria e tensão nervosa.
- **Marcha:** antálgica, atáxica, espástica e atetoide, se presentes, podem levar à causa do problema.
- **Calçado:** deformações, enrugamentos e desgastes irregulares do calçado.
- **Estado geral:** obesidade, caquexia, altura e temperatura devem ser avaliadas.

### EXAME FÍSICO DO PÉ SEM CARGA

Deve ser realizado com o paciente sentado, com as pernas pendentes para fora da mesa de exame, e o examinador posicionado o mais próximo possível da perna e do pé do paciente. A rotina do exame deve ser sistemática e sempre comparando-se os 2 lados em busca de possível assimetria, avaliando a relação dos vários segmentos do pé entre si e do conjunto com a perna, o joelho e o tornozelo.

Se o problema está relacionado com doenças do joelho, quadril, coluna ou outros segmentos do corpo, eles devem ser avaliados com cuidado, simultaneamente com o exame do pé.



Todas as estruturas do tornozelo e do pé devem ser avaliadas:

- **Pele:** edema, aumentos de volume, equimose, petéquias, varizes, coloração, temperatura, calosidades e deformidades.
- **Músculos e tendões:** avaliar força, volume, continuidade, flacidez, fasciculação e crepitação dos seguintes grupos musculares e tendões:
  - **Dorsoflexores dos dedos:** extensores longos e curtos do hálux e dos dedos, lumbricais e interósseos.
  - **Flexores plantares dos dedos:** flexores longos do hálux e dos dedos, quadrado plantar, flexores curtos, lumbricais e interósseos.
  - Adutores e abdutores dos dedos.
  - **Flexores plantares:** gastrocnêmio, sóleo, tibial posterior, flexores longos dos dedos e do hálux, fibulares longo e curto, e plantares.
  - **Dorsoflexores:** tibial anterior, extensores longos do hálux e dos dedos e fibular longo.
  - **Supinadores:** tibial posterior, tibial anterior, extensor longo do hálux, flexores longos do hálux e dos dedos.
  - **Pronadores:** fibulares longo e curto, fibular terceiro e extensor longo dos dedos.
- **Ossos:** volume, saliências, alinhamento, deformidades e crepitação.
- **Articulações:** alinhamento, simetria, volume, temperatura, espessamento sinovial, instabilidade, osteófitos, crepitação e movimentos ativos e passivos.
- **Nervos:** sensibilidade, função motora, reflexos, discriminação e vibração.
- **Vasos sanguíneos e linfáticos:** pulsos pedioso e tibial posterior, temperatura, varizes, linfangites, linfonodos e cianose.

### EXAME FÍSICO DO PÉ COM CARGA

A forma do pé com seu arco longitudinal medial ausente, diminuído, normal ou aumentado, as proeminências ósseas do calcâneo, dos maléolos, do talo, dos metatarsos, das articulações metatarsofalângicas e interfalângicas indicam as principais deformidades e orientam o examinador onde buscar áreas de hiperqueratose, dolorimento e a provável origem da queixa.

Durante a marcha deve-se observar a maneira como o calcanhar toca o solo, as relações do médio e antepé quando o passo se desenvolve e a relação dos dedos com o solo durante

os últimos estágios do passo, sempre de maneira comparativa entre os 2 pés.

### MANOBRAS ESPECIAIS

#### Mensuração do arco de movimento da tibiotársica e grau de encurtamento do tríceps sural

Segura-se o calcanhar do paciente com uma das mãos e o antepé com a outra, realiza-se o movimento completo de flexão plantar e dorsal do tornozelo, anotando-se sua liberdade e amplitude. Detectando-se limitação da flexão dorsal, realiza-se a manobra com o joelho estendido e fletido a 90 graus. Com o joelho estendido, diagnostica-se o encurtamento do tríceps sural como um todo; com o joelho fletido, fica diagnosticado encurtamento do solear, já que os ventres dos gêmeos estão inativos nessa posição.

#### Hiperextensão do tornozelo e artelhos

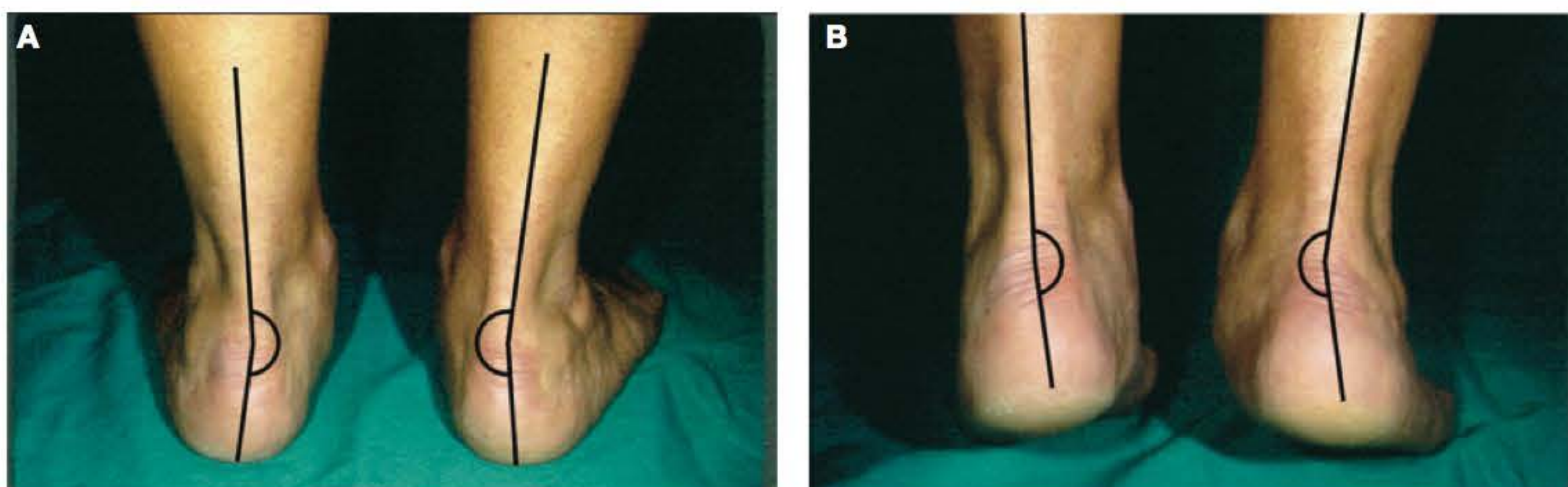
Realiza-se a extensão máxima dos artelhos juntamente com a flexão dorsal do tornozelo, procurando observar a silhueta da fáscia plantar, que também pode ser palpada à procura de zonas de irregularidade, endurecimento ou soluções de continuidade.

#### Prova da “ponta dos pés”

Avalia a integridade dos tendões calcâneo e tibial posterior, além de fornecer dados a respeito da mobilidade da articulação subtalar. Com o paciente em apoio bipodálico, solicita-se que fique nas pontas dos pés, enquanto se observam as faces medial e posterior do tornozelo e do pé. Em condições de normalidade, obtém-se o movimento desejado, simétrico e acompanhado de varização do retropé (Figura 13.1).

#### Prova de Jack

Usada para determinar a liberdade de movimentos da articulação subtalar e a integridade do tendão flexor longo do hálux, além da sincronização autônoma entre as musculaturas intrínseca e extrínseca do pé. Com o paciente em ortostase bipodálica realiza-se a hiperextensão passiva do hálux, observando varização do retropé, rotação externa da perna e surgimento ou acentuação do arco longitudinal medial.



**FIGURA 13.1** Teste das pontas dos pés (TPP). **A.** Vista posterior em apoio plantígrado mostrando valgismo de ambos os pés. **B.** Vista posterior, nas pontas dos pés, mostrando varização do retropé esquerdo e manutenção do valgismo do retropé direito.





**FIGURA 13.2** Sinal de lateralização dos dedos. Vista posterior em apoio bipodálico mostrando abdução exagerada do antepé direito, onde se nota maior número de dedos.

### Sinal de “muitos dedos”

Indica um exagero de abdução do antepé, relacionado com a pronação do retropé devido a insuficiência do tibial posterior. Observando-se o paciente normal, por trás, aparece na região do pé a imagem de um ou dois artelhos (V ou IV e V); quando há abdução exagerada do antepé, observam-se mais dedos lateralmente (III e/ou II e I) (Figura 13.2).

### Manobra de compressão látero-lateral do antepé

Usada para a detecção de processos inflamatórios e expansivos do espaços intermetatársicos. Aplica-se uma força de compressão nas cabeças do I e V metatársicos no sentido de aproximá-las da linha média, causando com isso a aproximação entre todas as cabeças metatársicas e a redução dos espaços intermetatársicos. Na presença de processos inflamatórios, surge dor na região inflamada, acompanhada ou não de parestesias, indicando também comprometimento dos ramos nervosos digitais.

### Prova da “gaveta” da metatarsofalângica

Avalia a instabilidade de origem inflamatória ou traumática dessas articulações. Com os polegares e os indicadores em forma de pinça, o examinador fixa o colo do metatársico e a falange proximal do raio a ser examinado e, com movimentos suaves, tenta deslocar, nos sentidos dorsal e plantar, a falange sobre a cabeça do metatársico. Quando existe insuficiência das estruturas capsuloligamentares, a excursão conseguida é ampla o bastante para diferenciá-la das articulações normais com as quais é comparada.

### Prova da redutibilidade das deformidades em garra ou martelo dos artelhos: manobra de Ducroquet-Kelikian

Usada para testar a presença de retrações e contraturas capsuloligamentares e musculares das articulações metatarsofalângicas e interfalângicas dos artelhos. Com o polegar na região dorsal



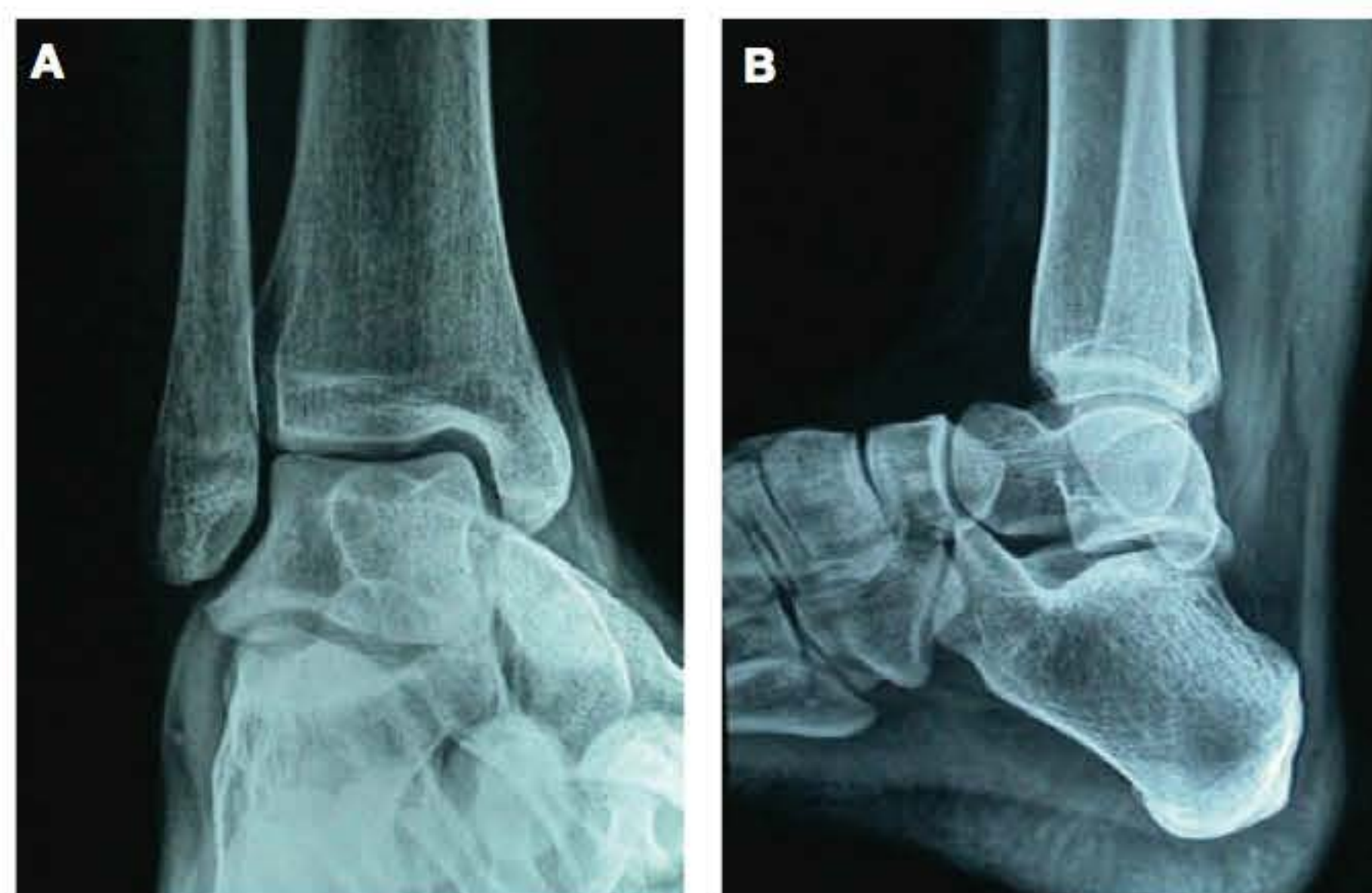
**FIGURA 13.3** Manobra de Ducroquet-Kelikian. **A.** Deformidade em garra no 2º e 3º dedos. **B.** Após manobra de Ducroquet-Kelikian, não há correção da deformidade, indicando rigidez da mesma.

e o indicador na região plantar do antepé, aplica-se pressão no sentido de acentuar ou produzir um arqueamento transversal dessa região. Quando existem contraturas e retrações, as deformidades dos dedos não se alteram e são classificadas como rígidas; caso contrário, isto é, quando se alteram, são classificadas como flexíveis ou funcionais, indicando tática diferenciada na abordagem terapêutica (Figura 13.3).

## EXAMES COMPLEMENTARES

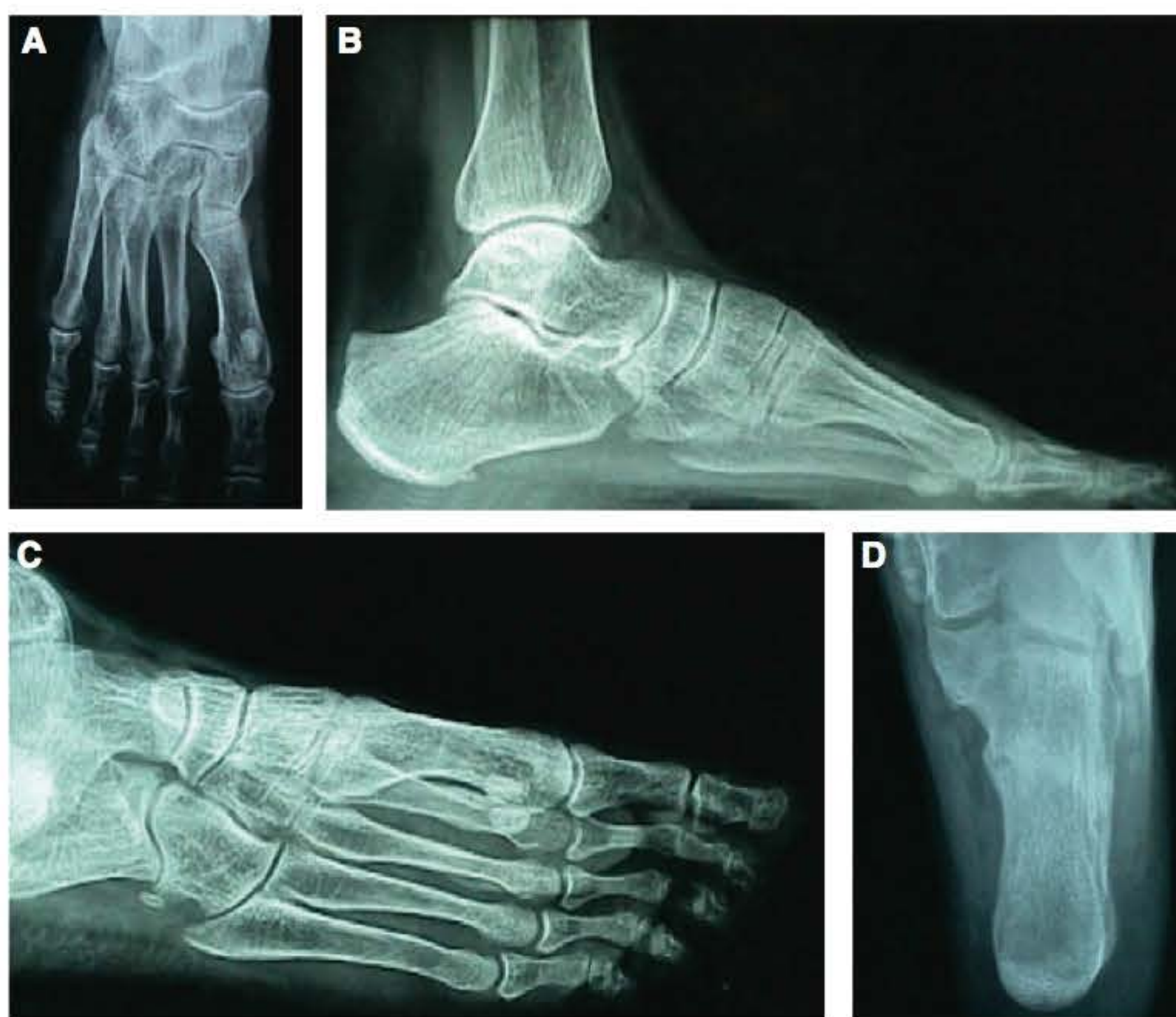
### Estudo radiográfico

As radiografias do tornozelo devem ser solicitadas nas incidências anteroposterior (AP), com rotação interna de 20 graus e perfil exato (Figura 13.4). No pé, podem ser solicitadas várias incidências, sendo as mais valiosas a incidência anteroposterior e a lateral com apoio (ortostatismo); entre as incidências complementares, as oblíquas e a axial posterior do calcâneo (suroplantar) (Figura 13.5).



**FIGURA 13.4** Aspecto radiográfico do tornozelo. **A.** Em AP. **B.** De perfil.





**FIGURA 13.5** Aspectos radiográficos do pé. **A.** Em AP com carga. **B.** Perfil com carga. **C.** Oblíqua. **D.** Axial do calcâneo em suro-plantar.

### Ultrassonografia

Embora limitada, tem grande utilidade no estudo dos tendões, principalmente nas sinovites, tendinites, lesões degenerativas e rupturas. Os tendões geralmente analisados são: tibial posterior, fibulares e tríceps sural (Figura 13.6).

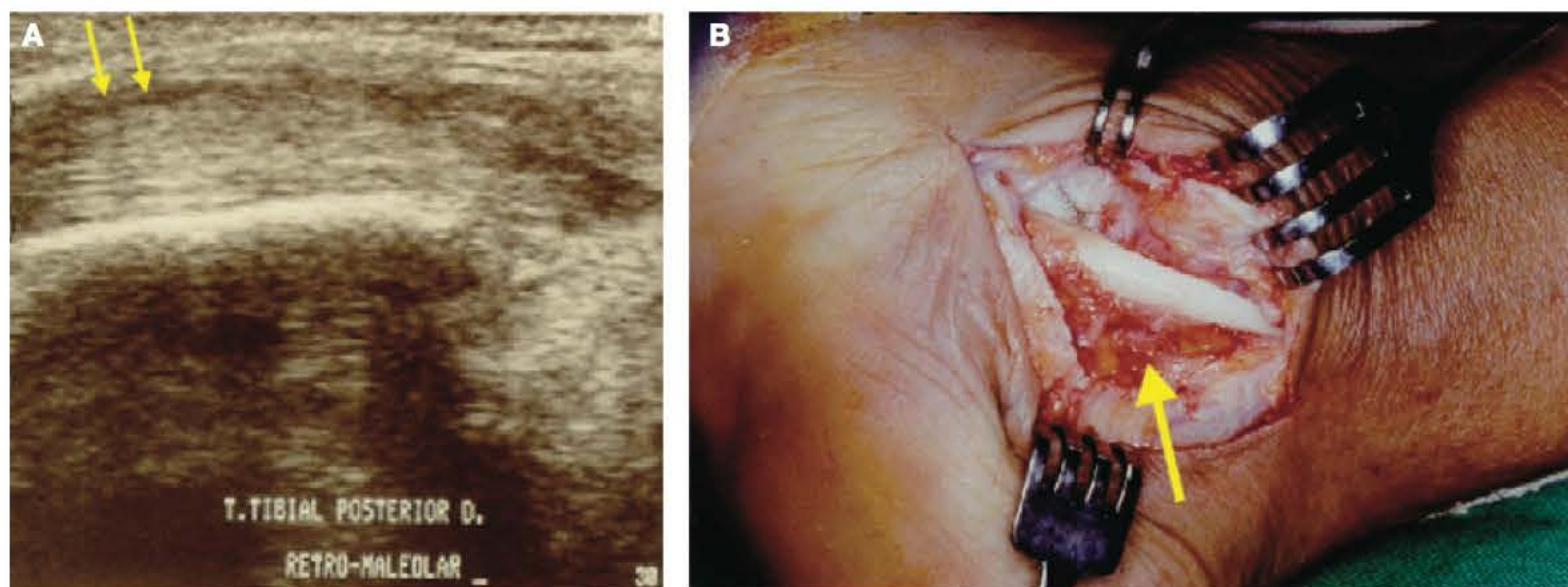
### Tomografia computadorizada

Usada, principalmente, em doenças do retropé e tornozelo, onde a complexidade das estruturas ósseas, às vezes, impede que RX e planigrafia evidenciem a lesão. Para análise de qualquer estrutura, solicitamos cortes perpendiculares à mesma, o que é de grande importância na avaliação de coalizão tarsal, lesões traumáticas, fraturas de esforço, corpos estranhos e lesões tumorais (Figura 13.7).

### Ressonância magnética

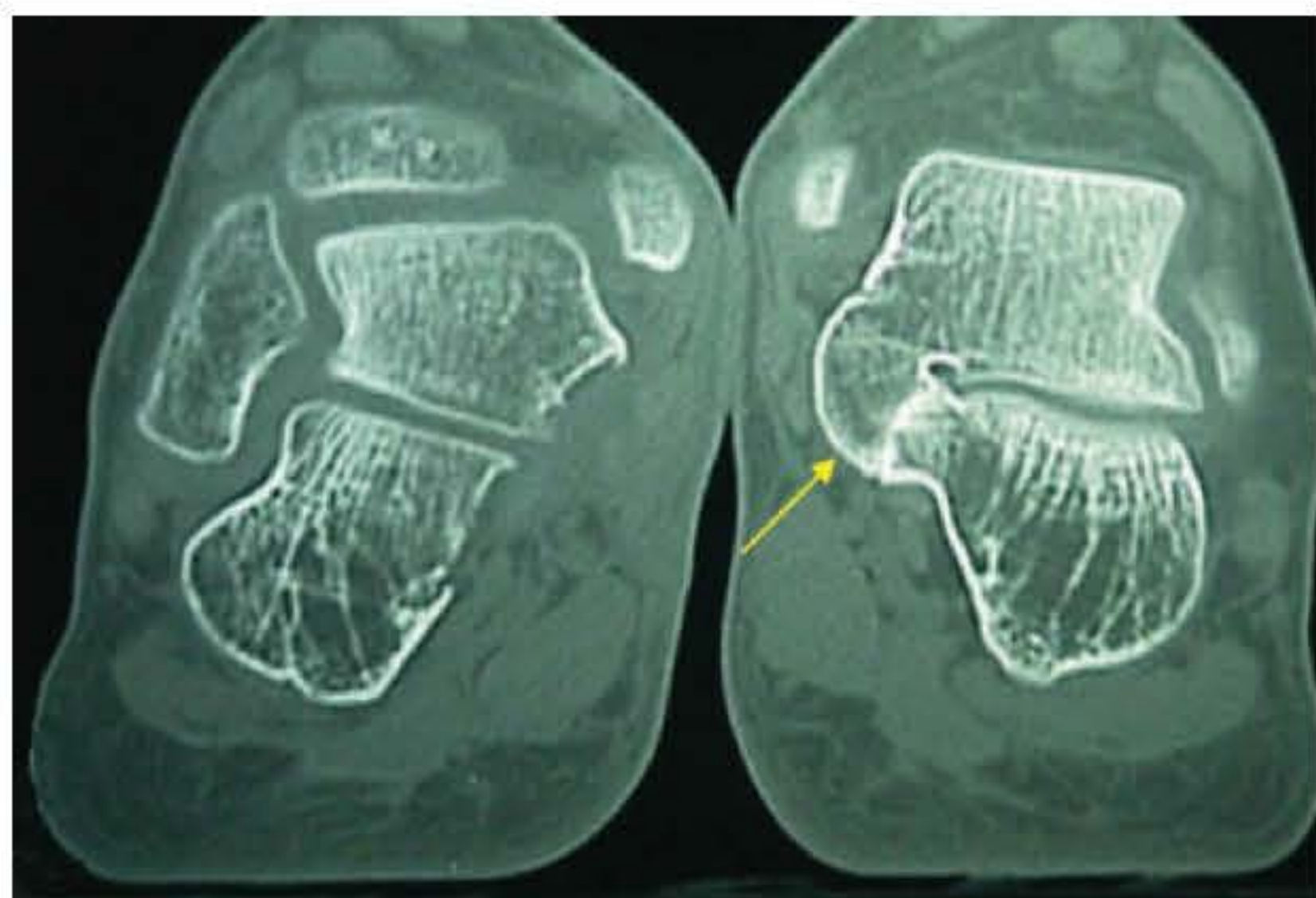
Os planos de cortes são escolhidos de acordo com a hipótese diagnóstica. Cortes axiais demonstram, principalmente, os tendões extensores e flexores, ligamentos fíbulo-talar e deltoide, tendão de Aquiles, túnel do tarso e articulações entre navicular, cuboide, cuneiformes, metatarsos e falanges. Já o plano sagital permite estudo mais adequado do tendão de Aquiles, fâscias plantares e articulações do antepé e túbio-talar.

A ressonância magnética é usada em casos de infecção óssea ou de partes moles, anormalidades ósseas (lesões osteocondrais e fraturas de esforço), afecções dos tendões (inflamatórias, rupturas e luxações), lesões ligamentares, tumores, doenças sinoviais (artrites, osteocondromatose e sinovite vilonodular), anomalias congênitas (barras ósseas ou fibrosas e músculos acessórios) e outras afecções (túnel tarsiano, fasciite plantar e neuromas) (Figura 13.8).<sup>6</sup>



**FIGURA 13.6** Exame ultrassonográfico mostrando. **A.** Presença de líquido na bainha do tendão. **B.** Fotografia peroperatória mostrando alterações leves em torno do tendão do tibial posterior (tenossinovite).





**FIGURA 13.7** Tomografia computadorizada dos retropés, corte coronal mostrando coalizão talo-calcâneo (seta).



**FIGURA 13.8** Ressonância magnética do retropé esquerdo mostrando fratura de estresse do calcâneo (seta) e edema dos tecidos moles.

### PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO CONSERVADOR EM AFECÇÕES DO PÉ E DO TORNOZELO

O calçado, desde épocas remotas, é complemento necessário e imprescindível do pé humano, mas, diferentemente de todas as outras, essa indumentária tem papel de extrema importância para a parte do corpo que reveste: pode proteger e melhorar a função do pé e corrigir ou compensar o pé doente, mas também causar alterações que levem a deformidades dolorosas dos pés e dos tornozelos.

O sapato fisiológico deve ter a sola em couro, de espessura variada, porém sem perder a flexibilidade; o eixo longitudinal do antepé com o mesmo eixo do retropé forma um ângulo de 160 graus; a ponta deve ser bastante ampla para permitir os movimentos dos dedos durante a marcha; os contrafortes devem se situar a 10-15 mm abaixo dos maléolos, e o salto não deve passar de 1/7 do comprimento da sola.

Várias queixas têm como adjuvante, às vezes principal, o uso incorreto do sapato. A seguir, assinalamos algumas dessas alterações:

- **Joanetes:** borda medial da epífise distal do 1º metatarso e lateral do 5º metatarso.
- **Exostoses:** dorsal à cabeça do 1º metatarso e articulação tarso-metatarso.
- **Deformidades dos dedos:** garra do 2º e 3º, e martelo do 2º dedo.
- **Calosidades interdigitais:** 4º espaço interdigital.
- **Metatarsalgias:** sobrecarga de metatarsos.
- Calosidades plantares.
- **Em alguns casos, o uso do sapato de má qualidade pode agravar um quadro preexistente:** hálux valgo, doença de Freiberg, fibromatose plantar, doença de Haglund, instabilidades do tornozelo e outras.
- Uso de palmilhas inadequadas em sua confecção/material ou empregadas em calçados inapropriados.

### PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO EM AFECÇÕES DO PÉ E TORNOZELO

Alguns pré-requisitos devem ser avaliados antes de se proceder a uma intervenção cirúrgica no pé ou no tornozelo. Assinalamos a seguir os principais:

- **Diagnóstico e prognóstico corretos:**
  - Prever a ocorrência de complicações e insucesso, definindo previamente as condutas a serem adotadas, caso isso aconteça.
- **Tempo correto para intervir:** cirurgias de partes moles antes da maturidade esquelética.
  - Escolha correta do procedimento cirúrgico, o qual depende de fatores como idade, profissão, atividades, expectativas funcionais e estéticas, e estado geral do paciente.
  - Conhecimento, pelo paciente, da natureza, objetivos e possibilidades de complicações.
  - Cuidadosa avaliação pré-operatória, sobretudo em pacientes em uso de imunossupressores ou anticoagulantes e nos casos de diabetes.
- **Avaliação vascular:** dados da história e exame clínico, como presença de dor ao repouso, claudicação intermitente, coloração, temperatura, aspecto das unhas, pele, pelos, tempo de enchimento capilar e, principalmente, presença dos pulsos da artéria pediosa e tibial posterior. Essa avaliação pode ser mais bem executada, em termos práticos, com a determinação do índice isquêmico, dividindo-se o valor da pressão sistólica do segmento avaliado pela pressão sistólica da artéria braquial. O ideal é que o índice isquêmico tenha valor igual ou próximo de 1,0. Índices isquêmicos com valores abaixo de 0,35 contraindicam qualquer intervenção cirúrgica.

### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS LESÕES MAIS COMUNS NO PÉ E NO TORNOZELO

O tornozelo e o pé, como já se assinalou anteriormente, são sedes de várias manifestações e queixas, que podem ter como causa uma



**TABELA 13.1** Diagnóstico diferencial das síndromes dolorosas mais comuns ao nível do pé e tornozelo

A Articulares	
1	Traumas: entorses, luxações e fraturas
2	Artrites: reumatoide, osteoartrites, gota e psoriática
3	Metatarsalgia: hálux valgo, hálux rígido e deformidades dos dedos
4	Alterações do arco plantar: pé cavo e pé plano
5	Congênitas: pé torto, coalizão tarsica e polidactilia
B Periarticulares	
1	Fáscia plantar: fasciite e fibromatose plantar
2	Cutâneas e subcutâneas: calosidades, nódulos reumatoides e cistos sinoviais
3	Tendões e bainhas: tendinites, tenossinovites e roturas
4	Bursites: subtendíneas e subcutâneas
C Ósseas	
1	Fraturas: trauma ou sobrecarga
2	Osteocondrites: metatarso, navicular e calcâneo
3	Tumores ósseos: primários ou metástases
4	Infecções: tuberculose, osteomielite e micoses
5	Ossos acessórios: navicular e trígono
D Neurológicas	
1	Síndrome do túnel do tarso
2	Neuroma de Morton
3	Irradiada
E Outras	

alteração local ou sistêmica, de origem intrínseca ou extrínseca (sapato), ou ser manifestação de enfermidade inicial à distância (dor referida ou irradiada). O tratamento de escolha é quase sempre conservador, sendo que em algumas doenças o tratamento inicial já é cirúrgico, enquanto em outras só após o fracasso do tratamento conservador é que se faz a opção pela cirurgia (Tabela 13.1).

## AFECÇÕES ARTICULARES

### Lesões traumáticas

- **Entorses:** São lesões frequentes no tornozelo, devidas a trauma indireto; as estruturas são submetidas a um esforço além do fisiológico, mas os ossos que formam a articulação mantêm suas relações anatômicas. Podem vir ou não acompanhadas de lesões ligamentares. O diagnóstico é clínico, podendo ser auxiliado pela radiografia de estresse. O tratamento, na maioria das vezes, é conservador, variando desde crioterapia logo após o trauma e repouso da articulação até o uso de órteses ou de imobilizações gessadas.
- **Luxações:** São lesões potencialmente graves, mas pouco comuns, e sua característica é a perda da relação fisiológica dos ossos que compõem a articulação. Exigem tratamento de urgência; quando não se consegue reduzi-las conservadoramente, torna-se necessária a cirurgia. O diagnóstico é clínico e radiográfico.

### Artrites

As doenças articulares acometem 2% da população adulta, e qualquer uma delas pode afetar o tornozelo e o pé, uma vez que

cada pé tem aproximadamente 20 articulações, além de várias bursas e bainhas sinoviais. Os pés são sede de dor e incapacidade em 85%-95% dos portadores de artrite reumatoide, e, após 10 anos de doença, 100% dos doentes apresentam sintomas clínicos relativos ao envolvimento dos pés.<sup>7</sup>

### ARTRITE REUMATOIDE

A história natural da artrite reumatoide no pé é de uma deformidade inexoravelmente progressiva, associada com dor e incapacidade, e de natureza dinâmica, uma vez que as forças mecânicas que atuam durante a marcha se sobrepõem à destruição articular produzida pela sinovite crônica. O tratamento do pé reumatoide em muito se assemelha ao dos problemas nos pés neuropáticos ou isquêmicos de outras etiologias, como arteriosclerose, tromboangiite obliterante, diabetes, hanseníase, mielomeningocele etc. O tratamento pode se revelar difícil, desalentador ou gratificante, e deve ser sempre multidisciplinar, atendendo às expectativas funcionais do paciente, isto é, pé indolor, que permita o uso de sapatos comuns, e marcha próxima à normal. Para isso, é necessário que o paciente e a equipe de tratamento tenham perfeita compreensão da proposta e do seu objetivo. As manifestações da artrite reumatoide no pé são muito frequentes, precoces e incapacitantes, sendo às vezes o primeiro sinal da doença. O antepé é mais frequentemente envolvido, geralmente apresentando deformidade das metatarsofalangianas, hálux valgo e dor na região plantar anterior. No retropé e no tornozelo, a localização da dor indica a articulação mais acometida. Assim, a dor na região anterior do tornozelo indica acometimento da articulação tibiotársica, no seio do tarso sugere envolvimento da subtalar, na região dorsomedial do pé indica acometimento da talo-navicular e na região calcânea lateral indica síndrome do impacto fibular. Tais acometimentos podem ser testados usando o “teste anestésico”, no qual se injeta anestésico local na região da provável estrutura acometida e verifica-se o alívio ou não da dor.

O tratamento varia de acordo com o estágio e a extensão da perda funcional, devendo-se prevenir a dor e as deformidades em estágios precoces e adotar a correção cirúrgica em estágios tardios (Figura 13.9).



**FIGURA 13.9** Pé reumatoide. **A.** Aspecto pré-operatório. **B.** Resultado do tratamento cirúrgico após 2 anos.



A evolução clínica do pé reumatoide pode ser dividida em 4 estágios:

- **Primeiro estágio:** não existem deformidades ósseas. Indicação para tratamento conservador com o emprego de palmilhas e uso de sapatos adequados.
- **Segundo estágio:** há comprometimento articular, mas sem deformidades fixas. Indicação de sinovectomia nos casos em que não haja resposta ao tratamento clínico, no mínimo, por 6 meses; articulações do tornozelo, metatarsofalangianas e interfalangianas respondem melhor à sinovectomia (Figura 13.10).
- **Terceiro estágio:** deformidades com lesões dos tecidos moles – há indicação de sinovectomia, transferências tendinosas, liberação de tecidos moles periarticulares e capsulotomias.
- **Quarto estágio:** presença de deformidades e destruição articular, estando indicados procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, como realinhamentos e artrodeses (Figura 13.11).

### OSTEOARTRITES

A indicação para o tratamento cirúrgico dos processos articulares degenerativos no pé e tornozelo é a falha do tratamento conservador (órteses e medidas de reabilitação), com persistência da dor e alterações da marcha.

A osteoartrite da articulação metatarsofalangiana do hálux resulta quase sempre de trauma prévio, e seu tratamento é conservador, com mudanças no calçado (sola rígida e parte

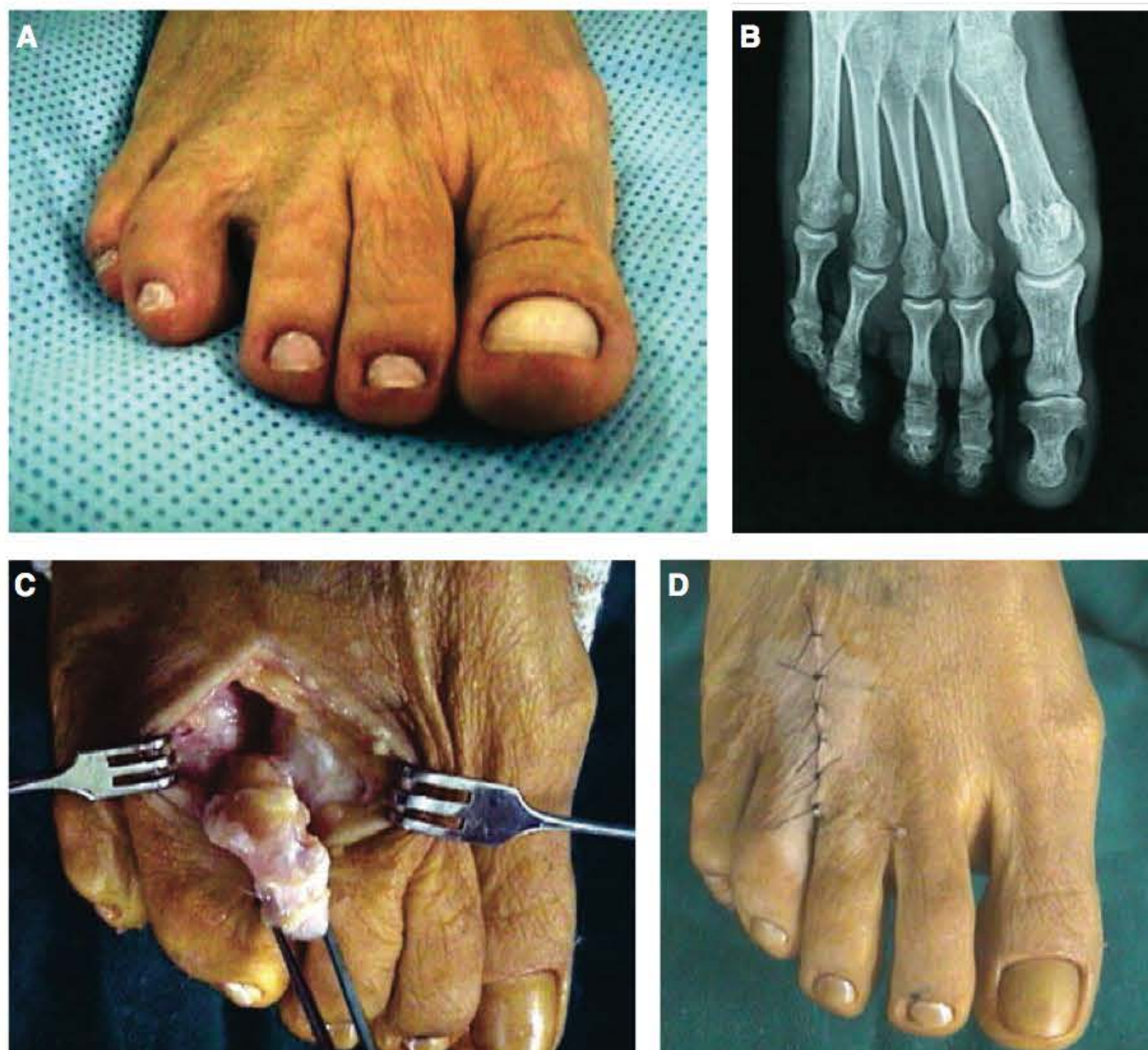
anterior alta); caso tais medidas falhem, está indicado o tratamento cirúrgico (queilectomia ou artrodesse). As articulações interfalangianas, quando acometidas, devem ser tratadas com artrodeses ou condilectomias. O processo degenerativo das articulações do médio e retropé e tornozelo são frequentes, e se devem à sequela de trauma ou de doenças prévias (osteocondrites). Nesse caso, estão indicadas as artrodeses, sendo que nas manifestações iniciais podem ser empregados os desbridamentos articulares.

### GOTA

Cerca de 50%-75% dos ataques iniciais ocorrem na articulação metatarsofalangiana do hálux, e o tratamento é sempre clínico. Nos casos crônicos, com grandes depósitos tofáceos ou deformidades articulares dolorosas, estão indicados a ressecção desse material, o desbridamento periarticular e, às vezes, as artrodeses, desde que sob controle clínico eficaz da doença de base.

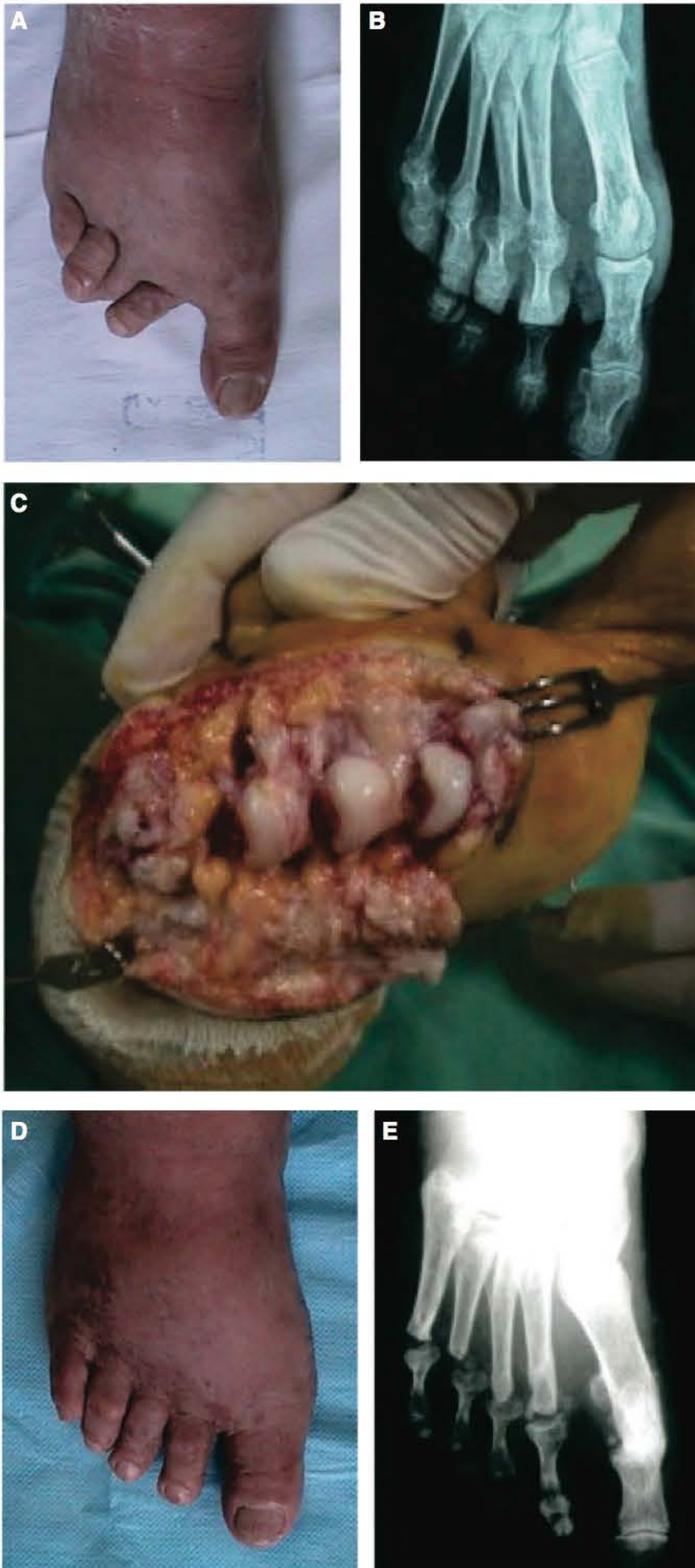
### ARTRITE PSORIÁSICA

É frequente o acometimento assimétrico dos pés e, principalmente, das articulações interfalangianas distais, associado com lesões psoriásicas das unhas adjacentes. Observa-se reabsorção óssea, com hipotrofia dos tecidos moles, e às vezes destruição das falanges proximais. Os princípios e meios do tratamento ortopédico são os mesmos da artrite reumatoide.



**FIGURA 13.10** A. Pé reumatoide, segundo estágio. Aspecto pré-operatório mostrando aumento de volume e separação entre o 3º e 4º dedos. B. Aspecto radiográfico: ausência de lesão óssea. C. Aspecto peroperatório: sinovectomia. D. Aspecto pós-operatório imediato.





**FIGURA 13.11** Pé reumatoide, quarto estágio. **A** e **B**. Aspectos clínico e radiográfico pré-operatório. **C**. Aspecto peroperatório. **D** e **E**. Aspectos clínico e radiográfico pós-operatório.

### Metatarsalgias

É a localização mais frequente de dor no pé, tendo como sede a parte anterior e plantar, e a maioria pertence ao grupo das causas biomecânicas (Figura 13.12).

A nítida predominância do sexo feminino é atribuída ao uso de sapatos de salto alto e com a parte anterior mais fina. Nesses



**FIGURA 13.12** Metatarsalgia com formação de calosidades plantares, secundária a sobrecarga mecânica.

casos, o tratamento se relaciona a mudanças de hábitos e correções no uso do sapato.

### HÁLUX VALGO

Essa afecção complexa do antepé, vulgarmente chamada joanete, leva a alteração tanto na estabilidade estrutural como postural do pé, podendo ou não estar associada com outras deformidades. O tratamento, quando existe dor, é sempre cirúrgico, identificando-se os fatores que levaram à deformidade, para atuar cirurgicamente sobre eles e também evitar a recidiva. Trata-se de afecção complexa e como tal deve ser avaliada, para que se possa indicar a técnica cirúrgica adequada (Figura 13.13).<sup>8</sup>

### HÁLUX RÍGIDO

É a segunda causa, após o hálux valgo, de queixa na articulação metatarsofalangiana do hálux. Caracteriza-se pela dor e limitação dos movimentos, quase sempre acompanhada por aumento



**FIGURA 13.13** Hálux valgo. **A**. Pré-operatório. **B**. Pós-operatório após 2 anos.



de volume, de consistência óssea, na região dorsal da metatarsofalangiana. O tratamento inicial é conservador, com o uso de sapato adequado, que evite pressão sobre a articulação metatarsofalangiana e tenha sola rígida. Fracassando esse tratamento, há indicação para cirurgia, que varia desde a queilectomia (ressecção da porção dorsal da extremidade distal do metatarso) até a artrodeese, nos casos extremos.<sup>9</sup>

### DEFORMIDADES DOS DEDOS

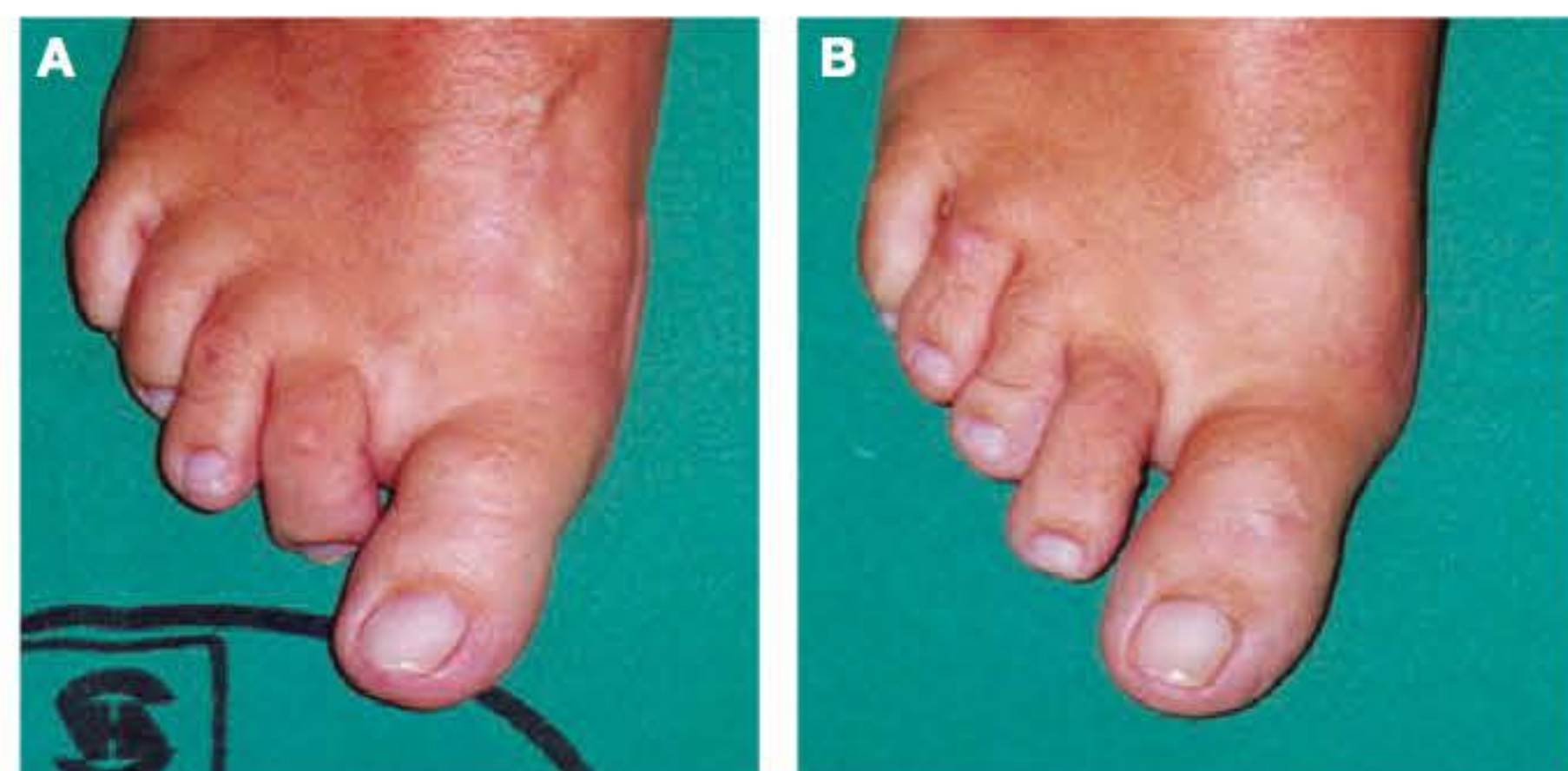
Podem ser estáticas ou dinâmicas, isoladas ou associadas com deformidades do hálux. A causa mais comum é o uso de sapato inadequado, mas podem também ser secundárias a fatores congênitos, artrites ou alterações neuromusculares. Apresentam-se, basicamente, de 3 formas: garra – hiperflexão plantar das interfalangianas (IIF) sem ou com hiperflexão dorsal da metatarsofalangiana (MTF) –; martelo – hiperflexão dorsal da MTF e da IFD –; e flexão da IFP ou em taco de golfe – hiperflexão plantar da IFD, de formas rígida ou flexível (Figura 13.14). Nos casos flexíveis, pode-se tentar o tratamento conservador, com o uso de sapatos apropriados, órteses e medidas de reabilitação das musculaturas extrínseca e intrínseca do pé. Nos casos rígidos ou na falha do tratamento conservador, indica-se o tratamento cirúrgico, que varia das transposições tendinosas, nos casos flexíveis, a artrodeese, nas deformidades fixas.<sup>10</sup>

### Alterações do arco plantar

Embora frequentes, as alterações do arco plantar longitudinal, sobretudo na infância, não passam de uma variação do normal. A persistência da deformidade após os 6 anos, sobretudo se assimétrica e com rigidez articular, merece abordagem mais precisa e, quase sempre, tratamento cirúrgico.

### PÉ CAVO

É definido como o aumento, no sentido vertical, do arco longitudinal do pé, ocasionando diminuição da área de apoio plantar. Existem controvérsias quanto ao mecanismo de sua formação, podendo ser classificado em 3 tipos, segundo a localização do vértice da cúpula aumentada: anterior, posterior e misto. A etiologia é quase sempre secundária a alterações neuromusculares. O tratamento do pé cavo progressivo ou sintomático é exclusivamente cirúrgico, mas nos casos leves, pouco sintomáticos, podem ser utilizadas órteses e fisioterapia.



**FIGURA 13.14** A. Deformidade em garra do segundo dedo. B. Resultado cirúrgico.

### PÉ PLANO

Há característica queda do arco plantar longitudinal, associada quase sempre a um valgismo do calcâneo, de grau variável. A simetria e a flacidez do pé plano indicam bom prognóstico na criança; já a rigidez e a assimetria estão quase sempre associadas a outras enfermidades, indicando mau prognóstico. Existe concordância entre os autores de que, na evolução do pé plano flácido na criança, 65% corrigem-se espontaneamente até 5-6 anos de idade; 30% corrigem-se incompletamente, mas podem ser considerados pés funcionalmente suficientes; 5% chegam à adolescência acentuadamente planos e, destes, 3% tornam-se funcionalmente insuficientes e dolorosos. Assim, em paciente de 2-3 anos com pé plano flácido, o tratamento consiste na orientação para o uso de sapato apropriado, exercícios ativos e passivos, e, eventualmente, uso de palmilhas. Nos pacientes de 9-12 anos, que, apesar do tratamento conservador prolongado, ainda mantêm os pés planos, há indicação para tratamento cirúrgico, que consiste em osteotomia do calcâneo ou transferências tendinosas. Nos pacientes já adultos com persistência do pé plano e sintomáticos estão indicadas as artrodeses.

### Congênitas

As alterações congênitas dos pés, geralmente, são de tratamento cirúrgico, devendo ser abordadas tão logo se faça o diagnóstico. Algumas malformações congênitas tornam-se sintomáticas no início da adolescência, como ocorre nas coalizões tarsais, cuja característica é a rigidez das articulações acometidas, levando quase sempre ao pé plano rígido, sintomático. Nesses casos, o tratamento – ressecção da barra óssea ou fibrosa – deve ser realizado tão logo se faça o diagnóstico.

### PERIARTICULARES

São alterações dos tecidos moles que podem, muitas vezes, representar a primeira manifestação de uma doença sistêmica.

### Fáscia plantar

#### FASCIITE PLANTAR

Quadro doloroso na região plantar do retropé, cuja característica é a dor localizada, particularmente no primeiro apoio pela manhã ou ao se levantar, após um tempo assentado. Furey relata que a obesidade estava presente em 40% dos pacientes; em 60% dos pés havia esporão do calcâneo, e o total de doença sistêmica era de aproximadamente 17%. Ao exame clínico, nota-se dor à palpação na região plantar-medial do retropé e dor localizada na origem da fáscia plantar quando se faz a dorsoflexão passiva dos dedos. O tratamento consiste no uso de anti-inflamatório pelo período de 10 dias, elevação do salto, uso de órteses, crioterapia e alongamento do sistema aquileoplantar. Nas recidivas da dor ou quando a intensidade dos sintomas justificar, faz-se infiltração local com anestésico e corticoides. Excepcionalmente, há indicação para cirurgia, que consiste na fasciotomia plantar. A intervenção sobre o esporão só é indicada quando essa saliência óssea comprime um dos ramos calcâneos ou o nervo para o abductor do 5º dedo, o que é raro.



### FIBROMATOSE PLANTAR

É uma fasciite proliferativa idiopática que acomete a aponevrose plantar, podendo ser bilateral e, em pessoas idosas, associada a contratura de Dupuytren da fáscia palmar. Se os nódulos são pequenos e assintomáticos, não há necessidade de intervenção; se aumentam progressivamente de tamanho, são dolorosos ou comprimem algum nervo adjacente, está indicada a ressecção ampla da fáscia plantar.

### Cutâneas e subcutâneas

Há uma grande quantidade de condições dermatológicas dolorosas no pé, incluindo verrugas plantares, calosidades e calos, que podem ser consequência de alteração biomecânica ou causa dessa alteração, assim como podem resultar do uso incorreto do sapato. As calosidades e verrugas plantares devem ser tratadas com queratolíticos e modificações no sapato; já as alterações osteoarticulares devem ser corrigidas através de artrodeses ou transferências tendinosas. Os cistos sinoviais são comuns nos tornozelos e nos pés, como resultado de degeneração cística mucoide na área de uma estrutura colágena densa, como a cápsula articular ou uma bainha tendinosa. Aparecem habitualmente em áreas onde tais estruturas estão sob estresse físico contínuo, como tornozelo e tarso. Se o cisto é sintomático ou dificulta o uso do sapato, indica-se sua ressecção cirúrgica ou simples esvaziamento através de agulha, havendo nessa hipótese a possibilidade de recidiva em 70% dos casos.

### Tendões

#### TENDINITES

O acometimento dos tendões das regiões do pé e do tornozelo é frequente. A tenossinovite traumática acomete o tendão e sua bainha, enquanto a peritendinite consiste na inflamação dos tecidos próximos ao tendão que não possui bainha, como o tendão de Aquiles. Habitualmente, resultam de esforços repetitivos. O tratamento na fase aguda consiste em repouso, calor local e anti-inflamatórios. Nos casos persistentes, usam-se órteses ou imobilização gessada seguida de um programa de reabilitação. Quando ocorre estenose da bainha, indica-se o tratamento cirúrgico, que consiste na tenólise e desbridamento do tendão.

#### DISFUNÇÃO E RUPTURAS TENDINOSAS

As disfunções tendinosas, quase sempre secundárias a processo degenerativo, acometem principalmente o tendão tibial posterior, levando a uma deformidade em plano valgo, progressiva e extremamente incapacitante. São frequentes na 5ª e 6ª décadas de vida, acometendo mais o sexo feminino, e parecem se relacionar com obesidade, diabetes e hipertensão. Os pacientes se queixam de dor na região inframaleolar medial, às vezes com edema, sem causa aparente e insidiosa, piorando com a marcha, e o relato de uma deformidade em plano valgo progressiva. Ao exame físico, notam-se valgismo do retropé, abdução do antepé, diminuição do arco plantar longitudinal (Figura 13.15) e ausência de varização do retropé quando o paciente fica na ponta dos pés.



**FIGURA 13.15** Pé plano valgo em paciente com lesão degenerativa do tendão tibial posterior.

O exame radiográfico dos pés, em ortostatismo, registra desvio do eixo do tálus e queda do arco plantar, e a ressonância nuclear magnética (RNM) mostra com exatidão, quando bem executado, o local e a extensão da lesão. O tratamento conservador consiste na imobilização com gesso, uso de anti-inflamatório, órteses para modificação do apoio e fisioterapia, mas é paliativo, sobretudo nos casos mais avançados de acometimento do tendão. Nesses casos, está indicado o tratamento cirúrgico, que varia da sinovectomia até a artrodesse, passando pelas transferências tendinosas, de acordo com a intensidade da lesão e das deformidades. O acometimento do tendão fibular curto tem sido observado com frequência nos últimos anos. Nesses casos existe dor na região lateral do retropé sem deformidades associadas. O tratamento inicial é conservador, com o uso de palmilhas com elevação do retropé e cunha valgizante. Na falha do tratamento conservador ou com imagem de RNM mostrando acometimento importante do tendão está indicado o tratamento cirúrgico, que consiste em sinovectomia, desbridamento ou ressecção do segmento afetado do tendão e solidarização dos cotos do mesmo com o tendão do fibular longo. As rupturas tendinosas do pé e tornozelo ocorrem mais frequentemente nos tendões calcâneo e tibial posterior, e, se forem completas, é sempre indicado o tratamento cirúrgico.<sup>11</sup>

### Bursites

São frequentes na região posterior do calcâneo, podendo ser subcutâneas (entre a pele e o tendão de Aquiles) ou subtendíneas (entre o tendão e a parte posterossuperior do calcâneo). As bursites subcutâneas quase sempre se devem ao uso incorreto do sapato e respondem bem ao tratamento conservador, incluindo-se a correção do calçado, que deve ter o contraforte baixo e a elevação no salto. Frequentemente, as bursites subtendíneas se devem à compressão da parte posterossuperior do calcâneo sobre a bursa e o tendão. Nesses casos, não há boa resposta ao tratamento conservador, sendo necessário tratamento cirúrgico, que consiste na ressecção dessa parte do calcâneo, associada ou não à bursectomia.

### ÓSSEAS

#### Fraturas

As fraturas secundárias a lesões traumáticas são usualmente de tratamento conservador, com gesso, excetuando-se as fraturas intra-articulares, as quais não é possível reduzir por métodos



incurtos, como ocorre com a maioria das fraturas do tornozelo, calcâneo e tálus. As fraturas por sobrecarga ou estresse podem ocorrer em osso normal quando submetido a esforço excessivo ou repetido, mas sua incidência está frequentemente associada a um distúrbio biomecânico prévio. Tais fraturas ocorrem mais frequentemente nos metatarsos, calcâneo e maléolo lateral. No início das queixas, habitualmente, não se nota qualquer alteração na radiografia, e muitas vezes é necessário um estudo radiográfico seriado para se chegar ao diagnóstico. O tratamento é sempre conservador, com repouso, uso de órteses ou imobilização gessada, mas nos casos de alteração biomecânica é necessária sua correção, com uso de palmilhas ou até mesmo intervenção cirúrgica.

## Osteocondrites

### TÁLUS

A osteocondrite dissecante do tálus é pouco comum, acometendo mais o adulto jovem do sexo masculino e atleta, com o comprometimento da borda lateral ou da borda medial do osso. Sua apresentação varia de uma depressão subcondral até a presença de corpo livre desviado dentro da articulação. Sua etiologia está relacionada a traumas, sendo os sinais e sintomas na fase aguda semelhantes aos da entorse do tornozelo (dor, edema e limitação dos movimentos). Na fase crônica, observam-se algum grau de limitação dos movimentos, episódios de falseio e, em certos casos, bloqueio articular. O tratamento na fase aguda é conservador, com imobilização gessada, mas se as queixas persistem está indicado o tratamento cirúrgico, que varia da simples ressecção do fragmento osteocondral até o uso de enxerto.<sup>12</sup>

### METATARSO (DOENÇA DE FREIBERG)

Pode acometer qualquer metatarso, mas sua frequência é maior na cabeça do segundo metatarso. A adolescência é a ocasião de maior incidência da fase aguda, podendo evoluir para uma fase de seqüela, com degeneração articular. A etiologia está relacionada a fatores vasculares. A radiografia mostra, inicialmente, achatamento da cabeça do metatarso, com áreas de lise e esclerose, podendo formar, posteriormente, osteófitos marginais e corpos livres intra-articulares. Na fase inicial, o tratamento é conservador, com imobilização ou órteses. Nas fases tardias, está indicado o tratamento cirúrgico, que consiste no desbridamento da articulação metatarsofalangiana, restabelecendo-se a esfericidade da cabeça e a fórmula metatarsiana.<sup>13</sup>

### CALCÂNEO (DOENÇA DE SÈVER)

Dor localizada na região posterior do pé, plantar, conseqüente a necrose avascular do centro de ossificação do calcâneo. Há queixa de dor sem trauma local e claudicação, manifestando-se em crianças com intensa atividade física. A marcha sobre os calcâneos é dolorosa, enquanto o apoio em equino alivia. A radiografia mostra a apófise do calcâneo fragmentada e áreas de maior densidade óssea. Essa enfermidade é considerada temporária, havendo cura espontânea após a fusão da epífise, que ocorre em torno dos 16 anos. O tratamento depende da gravidade das queixas, variando desde a suspensão das atividades esportivas e uso de salto até a imobilização com gesso.

### NAVICULAR (DOENÇA DE KÖHLER)

Relacionada à necrose avascular do navicular e a fatores mecânicos que, atuando simultaneamente, resultam em um processo de ossificação irregular. Os sintomas mais frequentes são dor e claudicação, mais comuns nos meninos com idade entre 4-8 anos. Apesar de, na infância, a doença ser autolimitada, alguns casos podem apresentar, em fase tardia, a seqüela conhecida como doença de Müller-Weiss. O tratamento é sempre conservador, variando do uso de anti-inflamatório até a imobilização gessada. As alterações artrósicas no adulto, dolorosas e incapacitantes, muitas vezes exigem tratamento cirúrgico.

## Tumores

São raros os tumores no pé, sendo as neoplasias de tecidos moles as mais frequentes, assim como é maior a incidência de tumores benignos. As lesões não neoplásicas que causam aumento de volume e deformidades (cisto sinovial, sinovite nodular, tofo gotoso etc.) são mais comuns. Tumores malignos metastáticos são muito raros, e os mais frequentes são metástases de carcinoma de mama e pulmão.

## Infecções

As infecções no pé são frequentes, por contaminação direta ou por via hematogênica, e a maioria é causada pela contaminação de ferimentos abertos. As manifestações superficiais dos processos infecciosos compreendem celulite, bolhas infectadas, úlceras, linfangites, tenossinovites e bursites. O microrganismo mais comum é o *Staphylococcus aureus*.

## OSTEOMIELOTE

Ocorre em qualquer idade, resultando de contaminação local ou de disseminação hematogênica. O quadro clínico é de dor intensa localizada, edema, calor e sinais de toxemia, e a radiografia só revela sinais de destruição óssea na fase mais tardia. O tratamento é sempre cirúrgico, consistindo em drenagem, antibioticoterapia sistêmica e imobilização.

## TUBERCULOSE

É sempre secundária a um foco primário no pulmão ou linfonodos. O local mais frequentemente lesado é o tornozelo, podendo também acometer os ossos do tarso. A doença é progressiva e pode se expandir para várias articulações. A radiografia mostra lesões líticas sem neoformação óssea. O tratamento é clínico, associado a curetagem óssea para limpeza do foco e artrotese.

## MICOSES

As micoses profundas do pé são manifestações locais de doença sistêmica cuja lesão primária localiza-se no pulmão, e sua disseminação se dá por via hematogênica ou linfática. Pode ocorrer também contaminação através da pele, principalmente na população que tem o hábito de andar sem sapatos. As formas mais comuns são blastomicose, maduromicose, criptococose, esporotricose e coccidioidomicose. As radiografias mostram, no



início, lesões líticas com discretas reações periosteais; nas fases tardias, havendo contaminação bacteriana secundária, ocorre intensa reação periosteal. O tratamento consiste no uso de antimicrobiano adequado, associado a drenagem e curetagem ou, às vezes, amputação, nos casos de grave comprometimento das partes moles.

### Ossos acessórios

Do ponto de vista clínico, somente 2 ossos acessórios têm importância, porque às vezes se tornam sintomáticos: osso trígono e osso navicular acessório.

#### OSSE TRÍGONO

Varia de tamanho e aparece junto à apófise posterior do tálus. É notado em aproximadamente 5% das radiografias dos pés normais; quando se separa do tálus pode causar dor, principalmente em flexão plantar do pé. Nos casos sintomáticos, é necessária sua ressecção cirúrgica.

#### OSSE NAVICULAR ACESSÓRIO

Trata-se de anomalia congênita, na qual a tuberosidade do navicular se desenvolve a partir de um segundo centro de ossificação. Aparece em 4% dos pés normais. Nos casos sintomáticos, adota-se inicialmente o tratamento conservador, com uso de palmilhas; na persistência das queixas, está indicado o tratamento cirúrgico, com ressecção do osso acessório e reinserção do tendão tibial posterior.

### NEUROLÓGICAS

A dor no pé e no tornozelo pode ter causa neurológica localizada no próprio pé ou ser irradiada ou referida.

#### Síndrome do túnel tarsiano

É o acometimento do nervo tibial posterior ou de um dos seus ramos, sendo que os ramos calcâneos anterior e posterior são exclusivamente sensitivos, e os demais, mistos. O diagnóstico se baseia no exame clínico e na eletroneuromiografia, e a dor é pouco definida quanto à localização exata, podendo haver irradiação ou não. O exame clínico mostra o sinal de Tinel positivo sobre a região do túnel tarsiano, e o exame eletroneuromiográfico é fundamental para se definir o local exato da compressão e estabelecer o diagnóstico diferencial com radiculopatias ou outras neurites. As causas de aumento da pressão no túnel tarsiano são: exostoses, tumores, varizes, barras talocalcaneanas e deformidades em valgo exagerado do retropé. O tratamento inicial consiste no uso de anti-inflamatórios, órteses e fisioterapia. Quando os sintomas persistem e há uma causa definida, o tratamento cirúrgico está indicado, consistindo na descompressão do nervo tibial posterior e seus ramos.<sup>12</sup>

#### Neuroma de Morton

Corresponde à compressão do nervo digital, no 3º espaço intermetatarsiano, embora possa ocorrer em outros espaços. O

paciente refere dor em crises, às vezes fortes e agudas, no espaço intermetatarsiano, havendo melhora com a retirada do sapato e massagem local. A dor é, às vezes, constante, irradiando-se para os dedos adjacentes, e vem acompanhada de parestesias. O diagnóstico é clínico, e a confirmação se dá com RNM e exame eletroneuromiográfico. O tratamento é sempre cirúrgico e consiste na extirpação do neuroma, embora em alguns casos se possa tentar o tratamento conservador, com infiltrações e uso de órteses.<sup>12</sup>

### DOR IRRADIADA

A dor na região calcânea pode ser irradiada, tendo como causa uma compressão da raiz de S1 e, portanto, é sempre útil avaliar o trajeto e as características da dor, lembrando que sua origem pode estar à distância.

### OUTRAS

A dor nas regiões do tornozelo e do pé pode ter várias outras causas, mas cabe ressaltar a frequência de corpos estranhos, sobretudo em crianças e na ausência de história e de exames físicos que sugiram uma das afecções vistas anteriormente. Nesses casos, a RNM pode ser de extrema importância.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minaker K, Little H. Painful feet in rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J.* 1973 Oct 20; 109(8):724-5.
2. Vainio K. The rheumatoid foot; a clinical study with pathological and roentgenological comments. *Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl.* 1956; 45(1):1-107.
3. Walmsley S, Williams AE, Ravey M et al. The rheumatoid foot: a systematic literature review of patient-reported outcome measures. *J Foot Ankle Res.* 2010 Jul 9; 3:12.
4. Sarrafian KS. *Anatomy of the foot and ankle.* Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1983.
5. Myerson MS (Ed.). *Foot and ankle disorders.* Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1511.
6. Kaplan PA, Helms CA, Dussault R et al. *Musculoskeletal MRI.* Philadelphia: Saunders; 2001.
7. Kitaoka HB. *Pé e tornozelo.* 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
8. Mann RA, Coughlin MJ (Eds.). *Surgery of the foot and ankle.* 6. ed. St. Louis: Mosby; 1993.
9. McNeil DS, Baumhauer JF, Glazebrook MA. Evidence-based analysis of the efficacy for operative treatment of hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2013 Jan; 34(1):15-32.
10. Coughlin MJ. Lesser toe abnormalities. Coughlin MJ, Mann RA, Saltzman CL (Eds.). *Surgery of the foot and ankle.* 8. ed. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 363-464.
11. Raikin SM, Garras DN, Krapchev PV. Achilles tendon injuries in a United States population. *Foot Ankle Int.* 2013 Apr; 34(4): 475-80.
12. McGahan PJ, Pinney SJ. Current concept review: osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Int.* 2010 Jan; 31(1):90-101.
13. Lee HJ, Kim JW, Min WK. Operative treatment of Freiberg disease using extra-articular dorsal closing-wedge osteotomy: technical tip and clinical outcomes in 13 patients. *Foot Ankle Int.* 2013 Jan; 34(1):111-6.



## Fibromialgia

**Marco Antonio P. Carvalho**  
**Ronan Rodrigues Rego**

*"O perceptível não tem limites em si mesmo, mas somente na condição evolutiva de cada um de nós."*

PIETRO UBALDI

### INTRODUÇÃO

As primeiras considerações reportadas acerca da fibromialgia datam de aproximadamente 160 anos. Em 1850, Froriep relatou que pacientes com "reumatismo" apresentavam pontos endurecidos em seus músculos, os quais eram dolorosos à pressão. Em 1904, Gowers, citado por Clauw, denominou essas alterações clínicas de *fibrosite*.<sup>1</sup> Enfatizando a sensibilidade à pressão sobre esses locais dolorosos, ele observou que não havia inflamação local e alterações sistêmicas, e relacionou como parte do quadro a presença de fadiga e distúrbio do sono. Nesse mesmo ano, Stockman postulou que havia alterações nos tecidos fibrosos, mas estudos histopatológicos realizados posteriormente não comprovaram suas ideias iniciais.<sup>1</sup> Durante os primeiros 70 anos do século XX, a *fibrosite*, como ainda era denominada, foi considerada por alguns como causa comum de dor muscular, por outros como manifestação de "tensão" ou de "reumatismo psicogênico" e, pela maior parte da comunidade reumatológica, como sintoma clínico inespecífico, sem características de síndrome clínica.

Nos anos 1970, Smythe e Moldofsky observaram que certas localizações anatômicas eram mais frequentemente dolorosas em pacientes de fibromialgia do que em controles, sendo então denominadas pontos sensíveis (*tender points*). Observaram, ainda, que muitos desses pontos sensíveis são encontrados em outras doenças dentre os reumatismos de partes moles, como a epicondilite lateral, a periartrite do quadril, as junções esternocostais e as síndromes dolorosas da coluna cervical. Relataram, também, que esses pacientes apresentam insônia (distúrbios da fase IV do sono), possivelmente relacionada com os sintomas de dor muscular, observados em fibromiálgicos.<sup>2</sup>

A literatura médica, em especial durante a década de 1980, mostra que os *tender points* foram considerados úteis para o diagnóstico da enfermidade, sendo realizadas várias tentativas de se colocarem critérios para o diagnóstico da fibromialgia que sugeriam a exclusão de doenças sistematizadas, entre elas as

reumáticas. Posteriormente (1990), um comitê multicêntrico norte-americano, criado pelo Colégio Americano de Reumatologia, estabeleceu critérios para a classificação da doença. A combinação de dor ampla pelo corpo – definida como bilateral, acima e abaixo da linha da cintura, envolvendo também o esqueleto axial, onde existe dor em pelo menos 11 de 18 pontos especificados – proporciona sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,1% (Figura 14.1). Nenhuma exclusão foi determinada para achados laboratoriais e radiográficos.<sup>3</sup>



**FIGURA 14.1** *Tender points* utilizados para os critérios de classificação de fibromialgia segundo o Colégio Americano de Reumatologia (1990). **1.** Inserção do músculo suboccipital. **2.** Borda superior do trapézio – porção média. **3.** Origem do músculo supraespinhoso superiormente à borda medial da escápula. **4.** Vista anterior dos espaços intertransversos de C5-C7. **5.** Segunda junção costovertebral. **6.** Epicôndilo lateral. **7.** Quadrante superior externo das nádegas. **8.** Grande trocanter – uniões musculares adjacentes. **9.** Almofada gordurosa medial do joelho próximo à interlinha articular.



Embora se devam examinar os 18 *tender points* que o Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu, é relevante considerar:

- Muitos pacientes com fibromialgia apresentam múltiplos pontos dolorosos em outras localizações;<sup>4,5</sup>
- Outros pacientes em sua forma típica apresentam menos de 11 pontos dolorosos;
- Essa doença multissistêmica e de natureza caracteristicamente multidisciplinar tem seu diagnóstico realizado de forma muito simplista, ou seja, contando-se pontos dolorosos;
- Os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia são de classificação e não critérios diagnósticos.

Sabe-se que critérios de classificação não se aplicam a paciente individual, mas a grupos de pacientes com o propósito de estudos epidemiológicos. Tais critérios proporcionam comparação de prognóstico ou de eficácia terapêutica em estudos clínicos comparativos. Eles promovem homogeneidade de pacientes, importante para estudos etiológicos. Por outro lado, critérios diagnósticos, para serem úteis, devem ser altamente sensíveis para o diagnóstico em estágios iniciais de uma enfermidade. Portanto, não há critérios diagnósticos obrigatórios, até o momento, para a fibromialgia, mas os critérios de classificação podem ser usados como uma “lista de sinais e sintomas diagnósticos”, embora muitos pacientes com enfermidade inicial possam não preencher os requerimentos para a classificação. Naturalmente, a decisão de tratar o paciente se baseará na experiência profissional e não no preenchimento formal desses critérios de classificação.

Acredita-se que serão necessários estudos mais adequados, que analisem e compreendam o paciente sob ótica mais abrangente, já que os critérios para o diagnóstico da enfermidade advêm de estudos de pacientes referenciados a reumatologistas e não da análise de enfermos oriundos de ambulatórios de cuidados primários.

## EPIDEMIOLOGIA

As estimativas acerca da prevalência da fibromialgia foram reportadas a partir da década de 1980, utilizando-se critérios correntemente aceitos para o diagnóstico. Essas estimativas, realizadas em pacientes norte-americanos e europeus, variam de 2,1% na prática clínica de família, 5,7% na clínica em geral, 5%-8% em pacientes hospitalizados e 14%-20% em clínica reumatológica.<sup>5,6</sup> Considerando-se a prevalência da doença na prática reumatológica, constata-se que a fibromialgia é a enfermidade reumática (se é que se pode considerá-la doença puramente reumática) mais frequente. Não há estimativas sobre a prevalência da enfermidade no Brasil, mas é possível que se assemelhe à observada em outros países.

A fibromialgia ocorre em cerca de nove mulheres para cada homem, e seus primeiros sintomas se manifestam, em média, principalmente entre 30 e 50 anos de idade, mas é uma síndrome que acomete de crianças e adolescentes até indivíduos mais idosos.<sup>5,7,8</sup> Estudos norte-americanos indicam que a fibromialgia ocorre em pessoas de melhor nível educacional e também em famílias de maior poder aquisitivo, não sendo portanto doença

que primariamente aconteça em classes sociais menos favorecidas. A fibromialgia não é uma moléstia ocupacional.<sup>5,9,10</sup> No entanto, observa-se que muitos pacientes com queixas de dores difusas em um ou mais membros e/ou com dores difusas pelo corpo “beneficiam-se” da doença, muitas vezes de forma inconsciente, com o objetivo principal de conseguir afastamento do trabalho e aposentadoria.<sup>5,9</sup> Posteriormente, com frequência, entra em cena a figura de um advogado e, conforme o vulto da compensação, a de outros profissionais. Então, o paciente consegue um responsável pelas suas dores, por suas angústias e por seus medos. Passa então para uma nova etapa, a de demanda judicial. Pode conseguir obter benefícios materiais para si e para as pessoas que o “assessoram”, sejam médicos, sejam advogados ou até mesmo juízes. Após uma fase inicial de euforia, volta-se novamente para o seu mundo de dor e angústia, já não contando, nessa fase, com seus assessores, que se sentem plenamente recompensados. Fica então cristalizado na vida de dor e baixa autoestima da paciente, muitas vezes separada do marido e/ou dos familiares, o sentimento de reparação parcial de seu sofrimento com ganhos materiais. A oportunidade terapêutica fica, pois, perdida no tempo e no espaço.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As pessoas com fibromialgia apresentam sintomas e sinais que se relacionam com múltiplas áreas da Medicina, sendo a doença correntemente definida como síndrome de dor e dolorimento à palpação, generalizada e associada a rigidez articular, fadiga e distúrbio do sono.<sup>5,7,11-17</sup> Essas alterações, consideradas manifestações universais nos fibromiálgicos, ocorrem em mais de 75% dos pacientes, mas nem sempre se manifestam simultaneamente no mesmo indivíduo.

Na maioria dos pacientes, o início dos sintomas é insidioso, e a dor pode ser relatada como queimação, peso, contusão ou “exaustão” da região afetada. A dor, que costuma ser ampla e difusa, frequentemente se inicia na nuca, no pescoço e nos ombros. Se o paciente procura assistência médica apresentando dor em apenas um ou em poucos locais, com frequência, ao exame físico, percebe-se dor à palpação em outros locais onde ela antes não era observada. Sua intensidade, habitualmente, é de moderada a forte, chegando em algumas ocasiões a ser bastante incapacitante.<sup>5,18</sup>

Os pacientes habitualmente têm dificuldade de localizar a dor, se originada a partir das estruturas articulares ou periarticulares: uns têm a impressão de que ela ocorre nos músculos; outros, nas articulações; e há os que relatam a dor como se ocorresse nos ossos ou nos “nervos”. As localizações mais comuns são o esqueleto axial (coluna cervical, torácica e lombar) e cinturas escapular e pélvica.

Ocorre também dor ao nível da parede anterior do tórax, fato que, com relativa frequência, leva o paciente a serviços de urgência cardiológica, e há outras pessoas que apresentam dor articular difusa. Ocorre, portanto, ampla variação na localização da dor, cuja intensidade é de moderada a forte, na maioria dos pacientes.

Associada à dor, muitos pacientes queixam-se de rigidez articular, sobretudo pela manhã. Diferindo-se da rigidez matinal que ocorre em pessoas com artrite reumatoide, na fibromialgia



ela é de curta duração, acontecendo geralmente por períodos inferiores a 15 minutos.

A fadiga é alteração que ocorre em quase todos os pacientes, sendo mais notada pela manhã e no final do dia, e é referida como física e psíquica, sendo a sensação correntemente relatada como “necessidade de férias”. As atividades físicas e intelectuais agravam essa fadiga, e frequentemente há queixas concomitantes de astenia, mal-estar geral, “sensação de resfriado”, redução da libido e “fraqueza muscular”. A intensidade da fadiga e da astenia pode ser considerada um bom parâmetro para se avaliar tanto a melhora clínica quanto a eficácia do tratamento.

Em relação aos distúrbios do sono, existem estudos mostrando que ocorrem em até 100% dos pacientes e são bastante variáveis: em alguns, manifesta-se como dificuldade de conciliar o sono; em outros, predomina uma insônia terminal. Outros relatam que têm “sono leve” (insônia intermediária), despertando ao mínimo ruído no ambiente, mas certos pacientes dizem que têm “bom sono” e dormem toda a noite, embora acordem mais cansados do que antes de se deitar.

Outra alteração comumente relatada por fibromiálgicos é a presença de edema articular, ainda que o exame físico jamais indique tais alterações. Assim, a queixa de poliartralgia – associada a rigidez matinal e queixa subjetiva de edema – pode induzir com frequência a enganos no diagnóstico diferencial com artrite reumatoide e outras doenças.

Relatos de parestesias também podem ser encontrados, embora com distribuição bizarra. Os pacientes referem sua presença até nos membros não relacionados aos locais da dor, que por vezes é relatada também na face e na língua. De modo geral, a parestesia é sentida nas extremidades e, muitas vezes, confundida com quadros de compressões nervosas periféricas, como as síndromes do túnel do carpo e do tarso.

A cefaleia é outra queixa clínica comum e pode ocorrer como hemicrania (enxaqueca), dor na nuca, na região frontal, periorbitária ou mesmo holocraniana. Alguns pacientes sentem um “peso na cabeça”; outros se queixam de que é como se a cabeça estivesse “oca”. Nos pacientes em que há predomínio de cefaleia, são frequentes os relatos de visitas a serviços de neurologia, sendo que muitos se submetem a extensa propedêutica sem ser encontrada qualquer alteração.<sup>5,14</sup>

Zumbido e tonteira são alterações frequentes, sendo esta última caracteristicamente timopática, isto é, relacionada às variações do humor, e o paciente relata “sensação de que vai sumir”. Tonteiras e zumbidos são causas comuns de consultas em ambulatórios de otorrinolaringologia, e muitos pacientes se submetem a testes vestibulares, curvas de tolerância à glicose para investigação de possível hipoglicemia, propedêutica por imagem da coluna cervical, para identificação de possível compressão nervosa etc. Todos esses exames seriam dispensáveis se o paciente fosse interrogado sobre os demais sintomas da doença.

Depressão, ansiedade, dificuldade de concentração e irritabilidade são queixas observadas na maioria dos pacientes, na primeira consulta.<sup>5,19-22</sup> Como ocorre com os distúrbios do sono, nessa primeira entrevista muitos pacientes negam que se sintam deprimidos, mas na sequência do tratamento percebem que antes se sentiam de fato deprimidos e só não haviam percebido a sintomatologia devido à evolução extremamente lenta da

enfermidade. O mesmo acontece com a irritabilidade: muitos pacientes relatam que não se irritam e conseguem “se controlar”!

Quanto ao aparelho digestivo, as queixas mais comuns referem-se a alterações do hábito intestinal, variando de constipação intestinal (maioria dos pacientes) à diarreia, sendo que alguns intercalam períodos de constipação e de diarreia. Não são também incomuns as queixas de náuseas, vômitos, dor epigástrica e flatulência. Os diagnósticos gastroenterológicos são de síndrome do intestino irritável, gastrite nervosa e hérnia de hiato.<sup>11</sup>

Há relatos de fenômenos de Raynaud em portadores de fibromialgia, mas se trata, na verdade, muito mais de uma queixa subjetiva de cianose, não ocorrendo alterações compatíveis com a presença de fenômeno de Raynaud verdadeiro.

Várias outras alterações podem ainda ser encontradas: “hipersensibilidade alimentar”, “reações alérgicas a medicamentos”, “sinusites crônicas”, disúria, urticária, prurido, disfunção temporomandibular, síndrome de dismenorreia primária, redução da libido etc.<sup>13</sup>

Ao exame clínico, o paciente parecerá bem, sem doença sistêmica ou anormalidade articular. Embora se queixe de edema, não há sinovite óbvia. Naturalmente, a fibromialgia pode se associar a qualquer doença sistêmica, e a concomitância com artrite reumatoide ou osteoartrite, por exemplo, não vai invalidar o seu diagnóstico.<sup>16</sup> Da mesma forma, quando há queixas de fraqueza muscular, o exame físico evidencia força muscular normal. As parestesias não evidenciarão déficits neurológicos. Restará, pois, apenas a presença de pontos dolorosos, que podem ser apenas um, poucos ou múltiplos e generalizados. Cumpre realçar que, em algumas eventualidades, o paciente com toda a constelação de sintomas da doença pode, ao exame clínico, não apresentar os pontos gatilhos referenciados pelo Colégio Americano de Reumatologia. Nesses casos, com frequência, há dor muscular difusa à palpação dos vários grupos musculares e não se deve excluir o diagnóstico de fibromialgia.

Um paradigma frequentemente encontrado na literatura diz respeito às doenças associadas à fibromialgia. Certos autores chegam a afirmar que a enfermidade é incomum quando na sua forma primária ou, em outras palavras, que há quase sempre outra moléstia reumática associada à fibromialgia, sendo a lombalgia, a osteoartrite e a periartrite as mais comumente relacionadas. Na verdade, como a fibromialgia ocorre em faixas etárias nas quais já se iniciam as alterações radiográficas degenerativas da coluna vertebral ou mesmo das articulações periféricas, os pacientes são rotulados de acordo com tais achados radiográficos. Sabe-se, por exemplo, que a maioria das hérnias discais não leva à sintomatologia. Da mesma forma, o achado radiográfico de uma discopatia degenerativa ou de osteoartrite por si só também não é responsável por sintomas clínicos. O mesmo ocorre com a “periartrite”, e os pacientes são rotulados como portadores de “tendinite”. Assim, muitos fibromiálgicos submetem-se continuamente a tratamentos clínicos, fisiátricos e até mesmo neurocirúrgicos de suas “alterações radiográficas”. O diagnóstico de fibromialgia passa despercebido e o paciente vai, progressivamente, cristalizando um diagnóstico que, na verdade, é apenas radiográfico.<sup>5,19</sup>

Em estudo recente, Azevedo *et al.* observaram que, de 71 pacientes com espondilite anquilosante, 11 apresentavam



fibromialgia associada. Concluíram que essa associação entre as 2 enfermidades piora a qualidade de vida dos pacientes e leva a maior incapacidade funcional.<sup>23</sup>

A fibromialgia, sobretudo nos pacientes tratados inadequadamente e/ou que não aderem ao tratamento, é responsável por perda de dias de trabalho, perda de emprego ou troca de profissão.<sup>5,24</sup> O resultado final leva a consequência social muitas vezes desastrosa, como perda financeira e mesmo afetiva.

## SÍNDROME MIOFASCIAL E SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA

A síndrome miofascial e a síndrome da fadiga crônica são enfermidades consideradas relacionadas à fibromialgia.

A síndrome miofascial foi conceituada em 1989, pelo Dr. Stephen Campbell, como “uma síndrome dolorosa miofascial regional, prima próxima da fibromialgia ou, talvez, um seu ancestral imediato”. Consiste em dor muscular profunda, localizada, denominada *trigger point* (ponto gatilho), que piora com a palpação local e, frequentemente, associa-se a rigidez local e a distúrbio do sono. Os *trigger points* podem se localizar em qualquer músculo do corpo e são bastante dolorosos.<sup>25</sup>

A síndrome da fadiga crônica foi assim denominada pela sua apresentação inicial, caracterizada por fadiga intensa, associada com sintomas que sugerem processo infeccioso subjacente.<sup>26</sup> Segundo a literatura, os achados clínicos mais relacionados à síndrome são: febrícula, odinofagia, dor à palpação de linfonodos cervical ou axilar, mialgia, fraqueza muscular subjetiva, cefaleia, artralgias, alterações neuropsiquiátricas e distúrbio do sono. Relatam-se ainda títulos séricos aumentados para anticorpos antivírus, como Epstein-Barr e herpesvírus (HSV-1), bem como alterações da função imune e de subtipos de células T.<sup>27-32</sup>

A síndrome miofascial e a síndrome da fadiga crônica, na opinião dos autores, muito possivelmente representam formas diferentes de expressão clínica, dentro do espectro de uma síndrome clínica, a fibromialgia.

## DOR CRÔNICA DE UMA PERSPECTIVA PSIQUIÁTRICA

“Saúde é a capacidade de resolver contradições.”

S. KIERKEGAARD (Filósofo dinamarquês, 1813-1855)

Na literatura médica, assim como na observação clínica diária, observam-se várias características que aparecem tanto em pessoas com fibromialgia como em pacientes com transtornos psiquiátricos.<sup>5,19,33</sup>

Mesmo com as técnicas sofisticadas de que se dispõem hoje na Medicina, doenças com dor crônica, como a fibromialgia, permanecem com a etiopatogenia e a fisiopatogenia ainda com muito por esclarecer.

As pesquisas biológicas não têm respondido satisfatoriamente às indagações pertinentes, mas a epigenética já sinaliza a influência dos meios ambiente e psíquico na expressão dos genes. Propõe-se, pois, dar um passo atrás (ou à frente?) e, sem perder

de vista o já conquistado, olhar o ser humano como um ser que transcende o biológico.

Os gregos já viam a dor como um estado afetivo semelhante à tristeza. Ainda hoje nos referimos a sentimentos com expressões como “dor da saudade”, e não é só no sentido metafórico, pois se pode localizá-la no peito.

No século XVII, o pensamento de René Descartes, filósofo e matemático francês, trouxe benefícios incalculáveis para o conhecimento humano.<sup>34</sup> Tirou-nos das trevas das explicações mágicas, dando objetividade ao nosso entendimento do mundo. Mas seu método, que tanto enriqueceu as ciências da natureza, e do qual dele se colhem frutos até hoje, na Física, na Química e na Biologia, também deixou danos irreparáveis para as Ciências Humanas. Isso porque, em sua construção teórica, o homem ficou separado do mundo (*res cogitans* e *res extensae*) e fragmentado em somático e psíquico. Essa dicotomia obscureceu a compreensão do ser humano, já que ele não pode ser pensado sem a sua vida afetiva, sem a sua relação com os outros seres humanos e também a sua relação com o seu mundo.

O filósofo alemão Heidegger (1889-1976) nos trás outra construção teórica e se opõe a essa dicotomia.<sup>34</sup> Ele usa, para se referir ao ser humano, a palavra *ser-no-mundo* (os hífens enfatizam que o homem só pode existir na relação com o mundo). E “mundo” aqui tem um sentido amplo e engloba tudo o que chamamos de “mundo da natureza”, “mundo dos sentimentos”, “mundo social”, “mundo humano” etc.

A psiquiatria foi pioneira entre as especialidades médicas ao perceber que o dualismo somatogênico/psicogênico é um modelo insuficiente para se compreender as enfermidades humanas. Uma tentativa de fugir desse dilema foi o surgimento do conceito de *endon*, construído pelo psiquiatra alemão Hubert Tellenbach (1914-1994). Esse conceito não se refere ao físico nem ao psíquico, mas à natureza do homem, ou seja, é anterior à dicotomia soma/psique. O *endon*, que tem raízes no corpo, é estruturado pelas vivências (suas interações com o mundo). O *endon* não deve ser confundido com o conceito de endógeno, que se opõe ao exógeno, mas de algo que é ao mesmo tempo o que se chama de somático e o que se chama de psíquico.<sup>35,36</sup>

Esse conceito não é operacional ou prático para nós ocidentais, que temos o pensamento estruturado na dicotomia. Provavelmente por isso, o conceito de *endon* não foi compreendido e não está mais em voga. E nós continuamos a falar em medicina psicossomática, saúde biopsicossocial, holística etc., mantendo no âmago de nosso pensamento a dicotomia somático/psíquico (corpo/alma).

Tellenbach descreveu a *personalidade pré-depressiva* que, segundo ele, é cunhada pelo meio ambiente (sociedade) sobre uma predisposição biológica.<sup>36</sup>

A depressão maior, que já foi chamada depressão endógena, depressão vital ou melancolia (literalmente “bile negra” < *mela-né* é negro e *kholé* é bile), uma vez desencadeada evolui independentemente do fator desencadeante, diferentemente da tristeza normal ou da “depressão reativa”. Os sintomas, ao contrário do que muitos pensam, são predominantemente físicos, lentificação psicomotora, sensação de fadiga. O paciente pergunta se não está anêmico ou com doença da tireoide (hipotireoidismo), “não tenho disposição nem para tomar um banho”, ele se queixa. O corpo é experimentado como um fardo, com sensações de



peso ou dor. “Minhas pernas pela manhã parecem de chumbo”, “minha cabeça está oca”, “acordo com o corpo todo doendo como se uma carreta tivesse passado sobre mim”, ouve-se com frequência. A evolução é cíclica e, geralmente, os sintomas são mais intensos pela manhã.

Muitas vezes, as queixas somáticas, como “fraqueza muscular”, dor errática, algias difusas (cefaleias, raquialgias, escapulalgias etc.), parestesias (sem correspondência com a inervação ou a vascularização) e vertigens são preponderantes e, por isso, já receberam nomes como depressão mascarada ou equivalentes depressivos.

A dor, nesses casos, não é uma sensação, mas um estado afetivo (*sentimento sensorial*), segundo Max Scheler (1874-1928).<sup>37</sup>

Sabe-se hoje que estímulos cerebrais (por via serotoninérgica – funículo dorsolateral) chegam à medula espinal (receptores 5-HT2 e 5-HT1) trazendo informações afetivas e cognitivas, e modulam os impulsos aferentes periféricos modificando-os. Dessa maneira, a história pessoal, a cultura, a personalidade, os estados de humor aumentarão ou diminuirão a sensação dolorosa.<sup>38</sup>

A experiência da dor tem 2 componentes: perceptivo ou sensorial (sistema nociceptivo) e reacional ou emocional (sistema límbico e córtex).

A dor aguda tem causa bem definida e remite com o desaparecimento da causa. Já a dor crônica pode persistir mesmo com o desaparecimento da causa, devido ao fato de impulsos anormais de baixa intensidade no cérebro serem autossustentados.<sup>38</sup>

A dor crônica pode ser:

- **Nociceptiva:** resulta de distúrbios orgânicos que determinam *a posteriori* algum tipo de distúrbio na função neuronal. Responde a analgésicos e opioides.
- **Neuropática:** resulta de lesão de vias nociceptivas (traumáticas ou cirúrgicas). Por exemplo, dor de membro fantasma. Responde melhor aos analgésicos não opioides e benzodiazepínicos.
- **Psicogênica:** prevalência de fatores emocionais desde o início. Relacionada à personalidade, suscetibilidade maior a dor, depressão, transtornos de ansiedade. Responde melhor aos antidepressivos tricíclicos que aos analgésicos. O eletroencefalograma pode apresentar maior ativação no hemisfério direito, e a dor pode predominar no lado esquerdo do corpo.

Os núcleos da rafe e as estruturas mesolímbicas são importantes sítios de receptores serotoninérgicos (5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2B) subcorticais, que modulam a dor e o humor e parecem estar ligados às alterações do sono. Também a noradrenalina está relacionada com a modulação da dor através de receptores alfa-adrenérgicos que comodulam receptores opiáceos na medula.

A dopamina é outro neurotransmissor que também está envolvido com a depressão e parece levar à analgesia relacionada a situações agudas de estresse. Parece, assim, haver pontos em comum na clínica e na fisiopatologia da dor crônica e dos transtornos do humor.

## FIBROMIALGIA E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS – INTER-RELAÇÕES

Entre as doenças que cursam com dor crônica, a fibromialgia é a que mais se aproxima da depressão. Ambas se caracterizam

por fadiga, alterações do sono, predomínio nas mulheres, boa resposta aos antidepressivos e que apresentam personalidades pré-mórbidas frequentemente semelhantes.

Os fibromiálgicos têm, muitas vezes, a chamada *personalidade pré-depressiva* com características rígidas e busca desmedida de segurança. Apresentam com frequência afã de ordem (que começa já na vida escolar), escrupulosidade e preocupação excessiva com o dever, sobriedade, limpeza, perfeição, fidelidade, autoridade, hierarquia etc. No trabalho procuram fazer tudo porque ninguém faz tão bem quanto ele. Geralmente não ousam, limitando-se ao já experimentado. Não gostam de “ficar devendo” e “pagam com juros” tudo o que recebem. Evitam o novo para não enfrentarem o desconhecido. Fogem, enfim, da liberdade para manterem a ilusão de “controle da situação”.

Uma pessoa como a que acabamos de descrever entende o mundo como exigente e ameaçador, o que gera angústia, e para obter alívio se empenha ao máximo para manter “tudo sob controle”. Mas uma personalidade como essa traz dentro de si a contradição. Exemplificando, uma pessoa que trabalha sem descanso fica sobrecarregada devido ao esmero excessivo, mas “não pode” pedir ajuda pelo seu perfeccionismo. Ela tem consciência de que mais trabalho está por vir, precisa manter a ordem e o controle, e não consegue. O sentimento de incapacidade e culpa romperá o equilíbrio e a levará a uma situação limite, podendo desencadear assim sintomas clínicos. Entre os fibromiálgicos não faltam os perfeccionistas, como mulheres que “sempre viveram somente para a família” e que agora não sabem como viver depois que os filhos já não dependem mais delas. Há também os que “não podem” receber os amigos porque nem tudo está em ordem, e não os procura para não os incomodar. São pessoas que, muitas vezes, não desenvolveram habilidades no relacionamento afetivo e social.

A alta comorbidade entre fibromialgia e transtornos psiquiátricos, e a semelhança na sintomatologia e na terapêutica nos autorizam a fazer algumas indagações:

- O que há em comum na etiopatogenia dos transtornos depressivos, do transtorno de ansiedade generalizada, de algumas neuroses e da fibromialgia?
- Apenas a ação antiálgica dos antidepressivos seria responsável pela melhora dos sintomas nas pessoas com fibromialgia?

Também não se pode perder de vista que:

- Dor crônica pode levar a transtornos emocionais e do comportamento e, muitas vezes, não é possível determinar se fatores psicológicos são causa ou efeito.
- A negação, a racionalização e o receio de receber um diagnóstico psiquiátrico interferem na veracidade das respostas na anamnese dos pacientes.
- Uma moléstia não reconhecida pode ser diagnosticada como dor de origem psicogênica.
- A dor pode ser reduzida com os psicofármacos ou técnicas psicológicas de tratamento sem a presença de transtornos psiquiátricos.

## ETIOPATOGENIA

Entende-se que a fibromialgia poderia representar um estado de dor crônica que é processada de maneira diferenciada pelo



sistema nervoso central (SNC). O estado de dor crônica envolve o conceito de plasticidade do SNC. Neste, a mesma intensidade de estímulo doloroso não dispara a mesma resposta na medula e a mesma impressão subjetiva de dor, como se esperaria se o SNC fosse um equipamento com respostas padronizadas.<sup>39</sup>

A evolução de dor localizada para dor difusa na fibromialgia envolve o mecanismo de sensibilização do SNC; nesse mecanismo, o SNC, de maneira não fisiológica, obtém o potencial de manter e aumentar os estímulos dolorosos periféricos. Os pacientes passam a apresentar redução do limiar doloroso (alodinia), resposta aumentada a estímulos dolorosos (hiperalgesia) e aumento na duração da dor após o estímulo (dor persistente).<sup>39</sup>

Por outro lado, há numerosas evidências de que a fibromialgia inclui, em sua patogenia, alterações comportamentais, neuroendócrinas e imunológicas.<sup>40</sup> Entretanto, por várias razões, tais possibilidades não têm sido suficientemente exploradas.

A fibromialgia não tem despertado interesse entre pesquisadores de ciência básica, mais voltada para estudos bioquímicos e imunológicos. Tais estudos seriam considerados infrutíferos em suas linhas de investigação, já que grande parte da ciência contemporânea considera a fibromialgia uma manifestação somática do estresse. Pareceria provável, por conseguinte, que nenhum fator bioquímico ou imunológico possa ser encontrado.

A maior dificuldade talvez seja a possibilidade de envolvimento de grande número de variáveis a serem analisadas como, os fatores comportamentais, que são muito diversificados entre as diversas culturas da humanidade, sociais, neuroendócrinos, imunológicos, biomecânicos, cronobiológicos, musculares etc.

As várias alterações clínicas da síndrome são, entretanto, consistentes com alterações comportamentais, neuroendócrinas e imunológicas subjacentes:

- A fibromialgia preenche requisitos de verdadeira síndrome, exibindo padrão clínico reconhecível, com poucas variações de um paciente para outro.
- É doença sistêmica adquirida, acometendo tanto crianças e adolescentes quanto adultos e idosos, e exibe anormalidades metabólicas, neuroendócrinas e imunológicas.
- O distúrbio do sono tem sido encontrado em praticamente todos os pacientes.
- Há uma tendência familiar, com clara predileção pelas mulheres.
- Não há alterações histológicas convincentes nos órgãos acometidos, como bursas, tendões e músculos. Alguns autores referem a presença de nódulos nos locais dolorosos, mas, como mencionado, não há evidências histológicas dessa presença, que talvez resulte apenas dos dedos ansiosos do examinador, ao palpar os tecidos sobre saliências e reentrâncias ósseas à procura desses nódulos.<sup>41</sup>

Poder-se-ia imaginar que os estudos sobre a fibromialgia estariam pelo menos um século atrasados, como já ocorreu com o diabetes, o hipotireoidismo ou mesmo os estados de deficiência vitamínica (B1, B12 etc.), quando os pacientes eram rotulados de hipocondríacos apenas porque não se sabia que testes laboratoriais poderiam auxiliar no reconhecimento dessas doenças.

Com o intuito de não fugir aos objetivos desta obra, serão apenas sumariadas as vastas evidências que colocam a fibromialgia no contexto das doenças relacionadas à psiconeuroimunologia.

## AMINAS BIOGÊNICAS

Em pacientes com síndrome miofascial, há excreção significativamente aumentada de noradrenalina, comparada com controles normais. Há evidências de que a noradrenalina e a serotonina podem exercer funções sinérgicas em modular a interpretação de um estímulo sensorial doloroso e de que um aumento na produção de noradrenalina poderia representar uma ação compensadora, em pacientes com baixos níveis de serotonina.<sup>42</sup>

A serotonina é, sabidamente, um neurotransmissor que exerce um papel na regulação do sono profundo (restaurador) e na interpretação do estímulo sensorial doloroso. Ora, ambos os problemas são alterações universalmente encontradas nos fibromiálgicos. Estudos de Russel *et al.* avaliaram a concentração de serotonina sérica em pacientes fibromiálgicos e controles, encontrando concentração reduzida, de forma significativa, em pacientes com fibromialgia.<sup>42</sup>

Embora trabalho mais recente não confirme tais alterações, imagina-se que a ação da serotonina, ainda por mecanismos desconhecidos, possa estar alterada nos pacientes fibromiálgicos. Sabe-se que certos terminais axônicos intracranianos apresentam recaptção de serotonina em seus sítios pré-sinápticos, devido à sua ação de neurotransmissor, e que as plaquetas do sangue periférico exibem receptores de alta avidéz e sítios de recaptção para a serotonina em suas membranas. Esses sítios têm função fisiológica importante na estocagem de serotonina nos grânulos das plaquetas.<sup>42</sup> Demonstrou-se que a imipramina marcada e outras drogas psicoativas ligam-se aos sítios de recaptção de forma competitiva com a serotonina em seus sítios de ligação do tecido cerebral e plaquetas. Com isso, há maior biodisponibilidade de serotonina no exercício de suas funções. Observou-se ainda que, uma vez o paciente recuperado das manifestações clínicas, a ligação imipramina-receptor normalizava-se, possivelmente devido à redução dos sítios de recaptção. Não se conhece de forma clara como e por que ocorrem as alterações na regulação homeostática da serotonina e demais aminas biogênicas, e o quanto as alterações comportamentais poderiam influenciar nos níveis dessas substâncias.<sup>43</sup>

Soma-se a isso o fato de os estudos relacionados com as alterações das aminas biogênicas serem extremamente difíceis, já que, muito possivelmente, a simples avaliação sérica não proporciona visão realística de suas funções vitais.

Encontram-se ainda alteradas, em pessoas com fibromialgia, as ações da substância P, a atividade das células *natural killer* e a concentração de prolactina, cortisol sérico e hormônio do crescimento.<sup>40,44</sup> Todas essas disfunções têm, de alguma forma, relação com a atividade da serotonina. A substância P exerce efeito inibidor nas descargas de nervos sensoriais, na presença de níveis normais ou altos de serotonina. Na deficiência de serotonina, o resultado clínico é uma hiperalgesia. Observaram-se níveis elevados de substância P no liquor de pacientes fibromiálgicos, como sinal de alterações da imunorreatividade.<sup>40,42</sup> Outra possibilidade que poderia ser incluída na etiopatogenia da fibromialgia seriam possíveis anormalidades no sistema nervoso central demonstradas por diferentes técnicas de imagem. Estados de dor crônica têm sido associados com diminuição do fluxo sanguíneo talâmico, enquanto a dor aguda aumenta o fluxo talâmico. A razão para essa diferença tem sido postulada como



uma desinibição do tálamo medial que resulta em ativação do sistema límbico. Mountz *et al.* (1995) e Provenza *et al.* (2002) relataram que pacientes com fibromialgia apresentam diminuição do fluxo sanguíneo talâmico e do núcleo caudado em comparação com pacientes controles nas imagens de SPECT (*single-positron-emission-computed tomography*).<sup>45,46</sup> Esses achados poderiam ser compatíveis com uma alteração no processamento da dor em nível central, possivelmente relacionada com os níveis de substância P, serotonina e noradrenalina. Yunus *et al.* (2004) fizeram o primeiro estudo controlado utilizando a técnica do PET (tomografia por emissão de pósitrons), não apontando diferenças na captação do flúor-18 no SNC, provavelmente indicando uma diferença no fluxo sanguíneo cerebral e no metabolismo regional da glicose.<sup>47</sup>

### INTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS, NEUROENDÓCRINAS E IMUNOLÓGICAS

As alterações comportamentais que acompanham a percepção e os esforços de adaptação a circunstâncias ambientais são marcadas por padrões complexos de alterações neuroendócrinas. Os estudos em animais e seres humanos implicam fatores psicossociais na predisposição, iniciação e progressão de várias enfermidades, incluindo infecções bacterianas, alérgicas, autoimunes e neoplásicas, o que envolve alterações dos mecanismos de defesa imunológica. O principal mecanismo psicopatológico não foi estabelecido, mas observam-se alterações na síntese de anticorpos e na imunidade celular mediada por células. Na depressão clínica, frequentemente observada em fibromiálgicos, podem ocorrer: aumento do número de neutrófilos circulantes; redução do número de células *natural killer*, de linfócitos B, de células T *helper* e supressoras/citotóxicas; além de queda na atividade das células *natural killer*. A função das células T também é afetada, e os pacientes deprimidos e/ou ansiosos apresentam aumento dos títulos de anticorpos para vírus do herpes simples (HSV-1), Epstein-Barr e citomegalovírus, quando comparados com controles sadios ou hospitalizados por outras causas. A questão é saber se, nos pacientes com síndrome da fadiga crônica que apresentam respostas anticórpicas exacerbadas, tais respostas não teriam sua gênese nesses mecanismos.<sup>5,40,42,43,45,47</sup>

As alterações da imunidade humoral e celular são associadas a respostas afetivas a perdas, como separação e divórcio, em seres humanos, e com experiências de separação, em primatas não humanos.<sup>48</sup> Pode-se questionar: em um sistema competitivo, como o atual, trabalhar até a exaustão e viver competindo ou à procura de destaque, em qualquer sentido, não seria uma forma de vida que proporciona maior frequência de frustrações materiais e afetivas, capaz de alterar o sistema neuroendócrino e imunológico?

O estresse ativa também o eixo hipófise/hipotálamo/suprarrenal, aumentando os níveis de glicocorticoides circulantes, alteração observada em pacientes fibromiálgicos. Da mesma forma, em experiências estressantes, os peptídeos opioides e as catecolaminas também influenciam o eixo hipófise/hipotálamo, exercendo efeitos imunomodulatórios.<sup>48</sup>

Pode-se concluir que, na verdade, tem ocorrido uma mudança de paradigma no que diz respeito ao entendimento das

funções imunorreguladoras. Integração entre hipófise-sistema endócrino, linfocinas, inervação dos órgãos linfoides e eficácia dos neurotransmissores para interações com células do sistema imune adicionam nova dimensão ao entendimento da patogenia de enfermidades como a fibromialgia. Coletivamente, essas observações sustentam a base de que as alterações comportamentais induzem alterações na função imune e que essas alterações imunológicas influenciam o comportamento. Os neurotransmissores e as citocinas, o sinal molecular dos sistemas nervoso e imune, são expressos e percebidos por ambos os sistemas. Assim, em vez de “sistemas” separados, teríamos partes de um único e integrado mecanismo de defesa, no qual a interação entre os vários componentes é importante para a manutenção da saúde. Acredita-se que, muito possivelmente, as alterações neuroendócrinas e imunológicas em pacientes fibromiálgicos sejam, pelo menos em parte, secundárias às alterações comportamentais e que muitas alterações comportamentais sejam provavelmente secundárias às alterações neuroendócrinas e imunológicas.

Trata-se de um grande quebra-cabeça, cujas peças estão apenas sendo identificadas, e só com muitos esforços adicionais se poderá avaliar como se iniciam e se perpetuam tais alterações e até que ponto elas são responsáveis pela patogenia da enfermidade.

### INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL E IMAGINOLOGIA

As investigações laboratoriais e os métodos de imagem na fibromialgia são irrelevantes e podem ser úteis apenas para exclusão de outras condições clínicas. Assim, o hemograma é normal, bem como a avaliação das proteínas de fase aguda. Os testes sorológicos, habitualmente realizados em enfermidades reumáticas sistematizadas, têm o mesmo índice de positividade da população em geral. Considera-se uma boa conduta a realização das provas de função tireoidiana, com o intuito de auxiliar no diagnóstico diferencial, em pacientes com suspeita de hipotireoidismo.

Os estudos da coluna pelos métodos de imagem – como a radiografia simples, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética – têm indicação nos casos de dor localizada em um segmento da coluna vertebral cuja semiologia clínica imponha outras possibilidades diagnósticas.

Deve-se ressaltar ainda que o estudo das articulações periféricas e dos tecidos periarticulares, através do ultrassom, tem se revelado, em algumas ocasiões, um método gerador de confusão diagnóstica. Isso porque alguns clínicos e mesmo ultrassonografistas consideram as alterações achados normais próprios da faixa etária do paciente ou fazem diagnóstico de tendinites/tenossinovites através do encontro de anormalidades periarticulares inespecíficas sem fazer correlação com o quadro clínico a ser estudado.

A polissonografia pode estar alterada em pacientes com fibromialgia. A alteração do sono mais comumente encontrada na enfermidade consiste na intrusão de ondas alfa em ondas delta de sono profundo, levando a um sono não reparador. Outros achados seriam a redução do sono tipo REM, movimentos periódicos dos membros e síndrome das pernas inquietas.<sup>49</sup>



## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de fibromialgia é puramente clínico, não havendo exames complementares que favoreçam sua realização. Deve-se considerar, além da presença do quadro doloroso, a associação de alterações como fadiga, rigidez articular e distúrbio do sono, sendo o diagnóstico reforçado na presença de algumas dentre as várias manifestações clínicas da doença. A Tabela 14.1 evidencia as manifestações clínicas e a Tabela 14.2 mostra as características comportamentais mais frequentemente observadas, em pacientes fibromiálgicos, no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG.

**TABELA 14.1** Alterações mais frequentes observadas em 43 pacientes fibromiálgicos na consulta inicial (Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG)

Alterações	Porcentagem (%)
Dor difusa	100,0
Fadiga	100,0
Alterações do sono	87,0
Rigidez articular	87,0
Comportamento preocupado	73,9
Cefaleia	69,6
Humor deprimido	69,6
Astenia	65,2
Tonteira	65,2
Irritabilidade	60,9
Dificuldade de concentração	52,2
Tendência a se isolar	39,1
Redução da libido	34,8
Parestesias bizarras	30,4

**TABELA 14.2** Alterações mais frequentes observadas em 43 pacientes fibromiálgicos na consulta inicial (Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG)

Preocupados
Perfeccionistas e exigentes
Muito efêtuos em suas atividades
Incapacidade de negar
Sentimento de extrema lealdade
Sentimentos exagerados de culpa
Baixa autoestima

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dor crônica e fadiga estão presentes em muitas enfermidades reumáticas e não reumáticas, e essas condições médicas devem

ser inicialmente consideradas, no diagnóstico diferencial da fibromialgia. Certas doenças reumáticas – como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjögren ou as espondiloartrites – podem apresentar inicialmente dor difusa e fadiga. Some-se a isso o fato de que a fibromialgia pode, por vezes, associar-se a tais enfermidades. Entretanto, essas doenças, em sua forma clássica e estabelecida, habitualmente não oferecem dificuldades no diagnóstico diferencial com a fibromialgia, já que suas alterações clínicas são claramente objetivas.

Outra enfermidade que pode, ocasionalmente, passar despercebida ao clínico e trazer dificuldades iniciais para o diagnóstico diferencial com a fibromialgia é a polimialgia reumática, que se caracteriza por dor e rigidez articular, mas com localização bem definida, ao nível das cinturas escapular e pélvica. A velocidade de hemossedimentação é elevada, há boa resposta a doses modestas de corticosteroides e ela ocorre em faixa etária mais avançada.

As tendinites e as tenossinovites constituem também importante diagnóstico diferencial com a fibromialgia. Sabe-se que as tendinites/tenossinovites, processos inflamatórios dos tendões/bainhas tendinosas, ocorrem secundariamente a traumatismos (geralmente agudos), alterações anatômicas congênitas, várias enfermidades sistêmicas reumáticas e não reumáticas, mas, em muitas ocasiões, são de natureza idiopática.

Diferindo da fibromialgia, nas tendinites/tenossinovites há determinada região acometida. Por exemplo: na tendinite de De Quervain, o paciente tem dor no punho, ao nível do processo estilóide do rádio, irradiando-se para a raiz do polegar. Assim, os sintomas que ocorrem nas tendinites/tenossinovites são localizados e nunca de forma generalizada. No Brasil, nos últimos anos, muitos pacientes de fibromialgia vêm recebendo o “diagnóstico” de lesão por esforço repetitivo (LER)/distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT), tendinites/tenossinovites (os mais variados) de forma sucessiva ou simultânea. Em trabalho realizado na disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina/Unifesp, estudaram-se 103 pacientes cujo diagnóstico inicial de LER fora realizado por médicos de 2 Centros de Referência de Saúde do Trabalhador do Estado de São Paulo.<sup>9</sup> Todos os pacientes alegavam ter sido lesionados pelos respectivos trabalhos e estavam envolvidos em litígio trabalhista. Destes 103 pacientes, observou-se que 73 deles preenchiam critérios de classificação para a fibromialgia. Os autores concluíram desse singular estudo que muitos dos pacientes que receberam diagnósticos de LER/DORT são, na verdade, doentes com fibromialgia, com múltiplas manifestações clínicas e distúrbios psicológicos importantes. Acreditam, ainda, que tal comprovação traz uma nova visão para o fenômeno LER no Brasil, indicando que esses indivíduos devem ter abordagens etiológicas, diagnósticas e terapêuticas diferentes daquelas que vêm sendo empregadas e que demonstraram não ser eficazes; traz também novos rumos para os trabalhos periciais e judiciais, e ainda melhor perspectiva prognóstica para os pacientes, com repercussões positivas para seus familiares, empresas e, conseqüentemente, para a sociedade.

Entre as doenças não reumáticas, o hipotireoidismo pode mimetizar a fibromialgia, e há também relatos de pacientes de fibromialgia com disfunção tireoidiana associada; mas, na maioria dos casos, a correção do hipotireoidismo não melhora os sintomas da fibromialgia.<sup>50</sup>



As neuropatias periféricas (como as síndromes de compressão nervosa) e as doenças neurológicas (como a esclerose múltipla e a miastenia grave) algumas vezes são consideradas no diagnóstico diferencial, mas os estudos de eletroneuromiografia e as velocidades de condução nervosa apresentam-se normais nos pacientes fibromiálgicos. No caso de diagnóstico diferencial com as compressões nervosas periféricas, como as síndromes do túnel do carpo e do canal de Guyon, deve-se ter em mente que cerca de 20%-25% das pessoas normais apresentam velocidade de condução sensitiva alterada e que para o diagnóstico de compressão nervosa periférica deve haver correspondência clínica com o estudo eletroneuromiográfico.<sup>51</sup> Por outro lado, estudo realizado por Redmond e Rivner mostrou que, dentre 50 indivíduos normais, 23 (46%) deles apresentavam pelo menos um teste eletrodiagnóstico positivo para síndrome do túnel do carpo.<sup>52</sup> Assim, apenas alterações inespecíficas à eletroneuromiografia não são diagnósticas de compressões nervosas periféricas.

A “neurose de compensação”, na atualidade, constitui outro importante diagnóstico diferencial com a fibromialgia e com outros transtornos psiquiátricos.<sup>53</sup> Segundo a Associação Americana de Psiquiatria (1986), o nome neurose de compensação (CID F68.0) designa indivíduos com dor crônica relacionada ao trabalho, mas o sofrimento apresentado parece exagerado face à lesão discernível ou tem duração maior que a esperada. Em quase todos os casos, há demanda por compensação financeira. São trabalhadores (operários, funcionários públicos, bancários, telefonistas etc.) que se queixam de terem trabalhado arduamente para manter a família, de terem feito muito para a empresa e se sentem injustiçados por serem vítimas de uma “doença do trabalho” que consideram incapacitante. Essa crença não é demovida, mesmo que os exames médicos nada confirmem. Têm, geralmente “licença médica” prolongada, se submetem a tratamento fisioterápico por meses a anos e, apesar da falta de resposta a esse tratamento, o médico assistente interessado no programa de reabilitação continua a prescrevê-lo. Quando se tenta a alta para o trabalho, entra em cena a figura de um advogado e, conforme o vulto da compensação, a de outros profissionais.

A dor nesses pacientes tem significado simbólico e expressa toda a soma de frustrações que o enfermo sofreu, as horas de “trabalho árduo”, o não reconhecimento de um trabalho, os sacrifícios feitos... Receber uma compensação é o único prêmio para “tanto sofrimento”.

O tratamento desses casos é, por isso, notoriamente difícil e torna-se impossível se o problema legal não for resolvido. A solução favorável desperta inicialmente no paciente um estado de euforia, invariavelmente seguido de frustração. A investigação aprofundada desses enfermos traz à tona uma longa história de insatisfação em vários aspectos da vida. Esses pacientes, depois de aposentados, se têm personalidade mais bem estruturada, reorganizam sua vida, voltam a trabalhar e, muitas vezes, na mesma “atividade que os incapacitou”. Outros, com personalidade frágil, passivo-dependentes, histriônicos, incorporam o sentimento de incapacidade e passam a viver como verdadeiros incapacitados. Nestes últimos, a atitude encorajadora do médico será terapêutica; por outro lado, o paternalismo, tão comum entre nós médicos, vai “confirmar” para esses doentes a sua “incapacidade”, o que se poderia considerar uma iatrogenia. Em

muitos casos observa-se sobreposição dos sintomas de neurose de compensação e fibromialgia.<sup>53</sup>

O trabalho não é apenas produção de riquezas, mas a atividade pela qual o ser humano transcende sua condição natural. Criando, ele descobre suas potencialidades e se encanta consigo mesmo, o que vale dizer, aumenta sua autoestima. É através do trabalho que nos inserimos no grupo ou na sociedade. Mas estamos falando de um trabalho digno e criativo, que muitas vezes não é o que acontece com as pessoas descritas anteriormente.

Outras enfermidades poderiam, ainda, ser consideradas no diagnóstico diferencial da fibromialgia, como a polimiosite, o hipertireoidismo e o hiperparatireoidismo, a insuficiência adrenal, a miopatia alcoólica, as neoplasias e os efeitos colaterais pelo uso de drogas, como a cimetidina, as estatinas, os fibratos e as drogas ilícitas.

## TERAPÊUTICA

Os analgésicos e os anti-inflamatórios não hormonais têm sido as drogas mais utilizadas em pacientes com fibromialgia, a despeito do fato de que não há evidências de inflamação tecidual. Vários estudos controlados mostram que os efeitos dos anti-inflamatórios não hormonais, e mesmo dos corticoides, não são superiores quando comparados com placebo. Resultados também desapontadores são obtidos com o tratamento fisioterápico, com a acupuntura, com as infiltrações de corticoides e, do ponto de vista dos autores, quando se usam apenas antidepressivos em doses subterapêuticas. Os trabalhos mostram, na maioria dos pacientes, que doses pequenas de antidepressivos apresentam resultados em 25%-40% dos pacientes, geralmente por curtos períodos de tempo.

A ciclobenzaprina é uma droga que não apresenta efeitos antidepressivos e é utilizada como miorrelaxante. Doses de 5-20 mg, administradas sobretudo à noite, apresentam alguma eficácia no alívio das dores e do sono em pacientes com fibromialgia, especialmente por curtos períodos. Assim, pode ser recomendada no início do tratamento, por cerca de 2 a 3 semanas, naqueles pacientes que principiam o tratamento antidepressivo. Pode ser também indicada naqueles pacientes que, por algum motivo, apresentam reagudização temporária do quadro algico, já que o processo psicoterápico em alguns pacientes pode ser prolongado.

Os exercícios são importantes e fazem parte do tratamento dos fibromiálgicos. Os exercícios mais adequados são os aeróbicos, sem carga, sem grandes impactos para o aparelho osteoarticular, como caminhada, dança, natação e hidroginástica, auxiliando tanto no relaxamento como no fortalecimento muscular, reduzindo a dor e, em menor grau, melhorando a qualidade do sono. A orientação de exercitarem-se pelo menos 3 a 4 vezes por semana tem sido eficaz e possibilita maior adesão ao tratamento.

A atividade física apresenta efeito analgésico por estimular a liberação de endorfinas, funciona como antidepressivo e proporciona sensação de bem-estar global. Deve ser bem dosada para que não seja extenuante, e seu início deve ser leve, com a “intensidade” aumentada gradativamente.

Outra forma de tratamento muito preconizada é a “educação do paciente”. Preconiza-se, pois, que ao paciente deve ser



dito que sua doença é real, que não é deformante, que seria como uma enxaqueca, que os exercícios poderiam ser benéficos (explicações sobre espasmo muscular e baixo fluxo sanguíneo), que a dor não se relaciona com um processo inflamatório, que aprender técnicas de relaxamento seria proveitoso, que os membros da família devem também aprender sobre a doença etc. Limitar-se a essa “educação do paciente” equivale a não reconhecer que o sofrimento dele não se restringe a uma dor física, mas revela, muitas vezes, uma limitação em seu existir, em suas possibilidades afetivas, profissionais e sociais. E, se curar e se cuidar são palavras com o mesmo sentido, então, cuidar desses enfermos é cuidar também da relação deles com o trabalho, com os familiares, com as outras pessoas e com eles próprios.

Na opinião dos autores, os fibromiálgicos podem ser auxiliados com o uso de antidepressivos e psicoterapia. Os antidepressivos geralmente melhoram a dor, o ânimo e o sono desses pacientes.

Os neurotransmissores serotonina e noradrenalina, que estão implicados na depressão, são também moduladores da dor.<sup>42</sup> Não está esclarecido se é a ação moduladora da dor ou a antidepressiva que beneficia os pacientes, talvez ambas. Os defensores da primeira hipótese preconizam doses baixas dos antidepressivos. Corroboram com essa hipótese o fato de muitos pacientes responderem a doses baixas e, muitas vezes, antes das 2 semanas necessárias para o início da ação antidepressiva. Observa-se, entretanto, que muitos pacientes só respondem a doses antidepressivas efetivas, mesmo com os tricíclicos. É curioso também o fato de os ensaios clínicos com antidepressivos em fibromiálgicos utilizarem baixas doses de tricíclicos, mas doses terapêuticas para a depressão, com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Os antidepressivos tricíclicos são os mais eficazes, provavelmente pela sua ação na noradrenalina (noradrenérgica) e na serotonina (serotoninérgica). No entanto, são menos usados devido aos efeitos colaterais, sobretudo por suas ações anti-histamínica e anticolinérgica.<sup>53,54</sup>

Devido às ações anticolinérgicas podem levar a sintomas, entre outros, de boca seca, constipação intestinal, midríase, taquicardia, hipotensão postural, arritmia e bloqueio cardíaco, retenção urinária, dificuldade na ejaculação, impotência, tremores, parestesias, mania e hipomania, inquietação etc. Por suas ações anti-histamínicas podem ocasionar sonolência, sedação, letargia, aumento do apetite e do peso.<sup>53</sup>

A amitriptilina (amina terciária) pode ser utilizada em doses médias de 75-150 mg, habitualmente noturnas, e, por sua potente ação anti-histamínica, pode ser prescrita mais usualmente a pacientes que apresentem ansiedade e insônia significativas. A nortriptilina (amina secundária) é um dos metabólitos da amitriptilina e tem ação predominante noradrenérgica. É um dos tricíclicos que apresenta menos efeitos colaterais e, talvez por isso, tem sido muito utilizado na prática clínica, sobretudo em pacientes geriátricos, pelo menor risco de desenvolvimento de hipotensão postural. A dose antidepressiva é de 75-150 mg/dia.

A imipramina e a clomipramina, utilizadas na dose habitual de 75-150 mg/dia, têm sua dose máxima em 200-300 mg/dia, apresentam potente ação antidepressiva, sendo que a imipramina tem ação serotoninérgica e noradrenérgica, e com a

clomipramina predomina a ação serotoninérgica. A potente ação serotoninérgica alcançada com a clomipramina lhe confere importante ação no tratamento da ansiedade e, por isso, atua nas depressões com muita ansiedade, no transtorno do pânico e no transtorno obsessivo compulsivo. Ambas, imipramina e clomipramina, têm menor ação anti-histamínica que a amitriptilina, por isso são mais bem toleradas.<sup>53,54</sup>

Esses medicamentos devem ser iniciados sempre com pequenas doses, habitualmente noturnas, aumentando-se gradualmente a dose (10-25 mg) a cada 2 ou 3 dias, até atingir a dose terapêutica, no sentido de facilitar a adaptação pelo paciente.

Os antidepressivos de ação dual, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, são os mais próximos dos tricíclicos e com muito menos efeitos colaterais. Destacam-se nesse grupo a venlafaxina (75-150 mg/dia), a desvenlafaxina (50-100 mg/dia) e a duloxetina (60 mg/dia).<sup>55</sup>

A venlafaxina é eficaz na depressão em doses de 75-225 mg/dia. Sua ação dual depende da dose. Em pequenas doses atua apenas na serotonina, em doses médias passa a inibir também a recaptação de noradrenalina, e, em doses altas, atua também na inibição da recaptação de dopamina. A desvenlafaxina e a duloxetina têm ação de dupla inibição, recaptação de serotonina e noradrenalina, desde o início de sua ação. A dose da duloxetina utilizada no tratamento da depressão é de 60 mg/dia, mas deve ser iniciada com dose menor devido aos efeitos indesejáveis, sobretudo náuseas e vômitos.<sup>53,56</sup>

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são também eficazes e muito utilizados. Fazem parte desse grupo a fluoxetina (20-40 mg/dia), a paroxetina (20-40 mg/dia), a sertralina (50-100 mg/dia), o citalopram (20-40 mg/dia), o escitalopram (10-20 mg/dia) e a fluvoxamina (100-200 mg/dia). Deve-se lembrar que mesmo os psicofármacos desse grupo apresentam efeitos colaterais e podem ter interações medicamentosas, sendo que o citalopram e o escitalopram têm menor incidência de interações.<sup>53,55,56</sup>

No início do tratamento com os antidepressivos, sobretudo com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os pacientes podem apresentar aumento dos sintomas de ansiedade, e a associação de um benzodiazepínico pode ser benéfica para o paciente. Podem ser utilizados, por exemplo, o clonazepam (0,5-2,0 mg/dia), o cloxazolam (1,0-4,0 mg/dia) e o bromazepam (1,5-6,0 mg/dia).

Os pacientes que, além dos psicofármacos se submetem à psicoterapia, têm resultado terapêutico melhor e mais duradouro.

Muitos fibromiálgicos inicialmente não aceitam que tenham alterações do humor e do comportamento. Sentem dificuldade em aceitar ajuda psiquiátrica ou psicológica, porque seria uma comprovação de que “nem tudo está em ordem” ou que de estariam mentindo (“acham que tudo é da minha cabeça”) ou ainda poderia significar que estão ficando “loucos” (perdendo o controle).

A psicoterapia possibilita ao paciente melhor enfrentamento de sua dor, assim como de tantos outros obstáculos. Tomando as rédeas de sua existência e experimentando-a com maior amplitude, sai da condição de vítima para a de quem tem a responsabilidade de realizar sua própria vida, mesmo com a dor, que faz parte da condição humana.



## COMENTÁRIOS FINAIS

- As pessoas com fibromialgia apresentam sintomas e sinais que se relacionam com múltiplas áreas da Medicina.
- Torna-se difícil delimitar as fronteiras entre o que se chama de fibromialgia e o que se denomina, por exemplo, intestino irritável, cefaleia crônica, labirintite idiopática, gastrite nervosa, equivalente depressivo ou até mesmo lesão por esforço repetitivo/doença ocupacional relacionada ao trabalho (LER/DORT).
- Certamente o quadro de depressão não está claramente evidenciado em todos os pacientes de fibromialgia, mas observam-se, com muita frequência, sintomas que aparecem nos transtornos do humor e de ansiedade.
- Parece que o tratamento mais eficaz, mais duradouro e, com alguma frequência, definitivo está em não negar os sintomas e a enfermidade (administrando analgésico, miorrelaxante, anti-inflamatório, fisioterapia etc.), mas tratando da pessoa enferma em sua totalidade, procurando entender junto com o paciente o sentido, o significado daquela dor em sua existência.
- Todos os antidepressivos devem ser administrados em doses terapêuticas e não apenas os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Devem ser iniciados e retirados de forma lenta e gradual, de modo a evitar efeitos colaterais indesejáveis e a síndrome da descontinuação (irritabilidade, vertigens, insônia, inquietação, desconforto gástrico).
- Finalmente, não existem consensos a respeito do tratamento de pessoas com fibromialgia. A literatura, a nosso ver, mostra-se muito fragmentada, com trabalhos de resultados contraditórios em relação às múltiplas possibilidades de terapia. Muitas modalidades de terapêutica que relacionam resultados através da medicina baseada em evidências não têm como avaliar a subjetividade do ser humano. *Para cuidar de pessoas com fibromialgia há que se compreender o ser humano na sua vida afetiva, na sua relação com os outros seres humanos e na sua relação com o mundo.* Diante disso, os autores apresentaram suas experiências, por mais de 3 décadas, com o ato de cuidar desses pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clauw DJ. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hocheberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Mosby Elsevier; 2011. p. 769-82.
2. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. Bull Rheum Dis. 1977; 28:928-31.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum. 1990; 33:160-72.
4. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2009; 35(2):215-32.
5. Carvalho MAP, Rego R, Provenza JR. Fibromialgia. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 210-22.
6. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K et al. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. Joint Bone Spine. 2009; 76(2):184-7.
7. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision codes. J Clin Rheumatol 2006; 12(3):124-8.
8. Forseth KO, Grant, JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. Scand J Rheumatol 1992; 21:74-8.
9. Helfenstejn Jr M, Feldman D. Prevalência da síndrome da fibromialgia em pacientes diagnosticados como portadores de lesões por esforços repetitivos (LER). Rev Bras Reumatol. 1998; 38:71-7.
10. Helfenstejn Jr M, Feldman D. Síndrome da fibromialgia: características clínicas e associações com outras síndromes disfuncionais. Rev Bras Reumatol. 2002; 42:8-14.
11. Sperber AD, Dekel R. Irritable bowel syndrome and co-morbid gastrointestinal and extra-gastrointestinal functional syndromes. J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16(2):113-9.
12. Homann D, Stefanello JMF, Goes SM et al. Percepção do estresse e sintomas depressivos; funcionalidade e impacto na qualidade de vida em mulheres com fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2012; 52(3):319-30.
13. Aydin G, Basar MM, Keles I et al. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. Urology. 2006; 67:156-61.
14. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol. 2005; 24:595-601.
15. Riberto M, Battistella LR. Comorbidades em fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2002; 42:1-7.
16. Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I et al. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. J Investiq Med. 2012; 60(4):685-8.
17. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006; 10:287-333.
18. Hawley DJ, Wolfe F. Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1522 patients. J Rheumatol. 1991; 8:1552-8.
19. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in chronic pain cohort. Arthritis Rheum. 2005; 52:1577-84.
20. Glass JM, Park DC, Minear M et al. Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. J Psychosom Res. 2005; 58:263-9.
21. Wood GC, Magnello ME, Sharp E MC. Fluctuations in perceived energy and mood among patients with chronic fatigue syndrome. J R Soc Med. 1992; 35:195-8.
22. Hudson JL, Goldenberg DL, Pope HGJR et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am J Med. 1992; 92:363-7.
23. Azevedo VF, Paiva ES, Felipe RA et al. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(6):646-50.
24. Björkegren K, Wollander MA, Johansson S et al. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. BMC Public Health. 2009; 9:402.
25. Campbell SM. Regional myofascial pain syndromes. Rheum Dis Clin North Am. 1989; 15:31-44.
26. Gluckman SJ. Clinical features and diagnosis of chronic fatigue syndrome. www.uptodate.com; 2013.
27. Blakely AA, Howard RC, Sosich RM et al. Psychiatric symptoms, personality and ways of coping in chronic fatigue syndrome. Psychol Med. 1991; 21: 347-62.



28. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Cur Opin Rheumatol*. 1998; 10:95-103.
29. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Cur Opin Rheumatol*. 2000; 12:113-23.
30. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A et al. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:381-7.
31. Goldenberg, DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Cur Opin Rheumatol*. 1993; 5: 199-208.
32. Goldenberg DL. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Cur. Opin. Rheumatol*. 1997; 9: 135-43.
33. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB et al. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM – III diagnoses. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:1721-6.
34. Buckingham W, Burnham D, Hill C, King PJ, Marenbon J, Weeks M. O livro da filosofia. Trad. Douglas Kim. São Paulo: Globo Editora; 2011.
35. Tellenbach H. Estudios sobre la patogénesis de las perturbaciones psíquicas. México: Fondo de Cultura Económica; 1969. p. 29-43.
36. Tellenbach H. La melancolia. Madri: Morata;1976. p. 33-61.
37. Scheller M. El formalismo em la ética e la ética material de los valores. Madri, Rev Occidente. 1941.
38. Melzack R. Folkmedicine and the sensory modulation of pain. In: Wall PD & Melzack R (eds). *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, 1994.
39. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36:339-56.
40. Russel IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Clin Rheum Dis N Am*. 1989; 15:149-68.
41. Yunus MB, Kalyan-Raman VP. Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis Clin N Am*. 1989; 15:115-34.
42. Russel IJ, Vaeroy H, Javors M et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines in fibrositis/fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:550-6.
43. Russel IJ, Michalek JE, Vipraio GA et al. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992; 19:104-9.
44. McLean, SA, Williams DA, Harris RE et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3660-9.
45. Mountz JM. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:926-38.
46. Provenza JR, Morita DM, Hanaoka NM et al. Spect cerebral em pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2002; 42:25-9.
47. Yunus MB, Yong CS, Saeed AS et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Care Res*. 2004; 51:513-16.
48. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995; 345:99-103.
49. Sampaio GC. Avaliação clínica da qualidade do sono em 92 pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 1991; 31:10-2.
50. Neeck G, Riedel W. Thyroid functions in patients with fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol*. 1992; 19:1120-2.
51. Werner RA, Franzblau A, Albers JW. Median mononeuropathy among active workers: are there differences between symptomatic and asymptomatic workers? *Am J Ind Med*. 1998; 33:374-8.
52. Redmond MD, Rivner MH. False positive electrodiagnostic tests in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1988; 11:511-7.
53. Sadock BJ, Sadock VA. In: Kaplan & Sadock. *Compêndio de psiquiatria – ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
54. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*. 1998; 7 (suppl 1):11.
55. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9665):746-58.
56. Gibbons RD, Hur k, Brown CH et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(6):572-9.



## Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho

Milton Helfenstein Jr.

### INTRODUÇÃO

Os distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT) constituem um grupo de afecções musculoesqueléticas heterogêneas e relacionadas às atividades ocupacionais. É imperativo entender que DORT não é uma doença genuína, *lato sensu*, tampouco representa uma síndrome clínica. No Brasil, esse acrônimo tem sido utilizado exclusivamente para os trabalhadores; não é empregado para atletas, músicos e dançarinos, entre outros que desenvolvem atividades que podem envolver sobrecargas biomecânicas.

Apesar de o abandono da sigla LER (lesão por esforço repetitivos), instituída no nosso país há mais de 2 décadas, ter sido recomendado há muitos anos, alguns ainda a utilizam no lugar de DORT, mesmo com o reconhecimento de que ela é inapropriada, uma vez que somente uma minoria dos trabalhadores possui evidência de lesão tecidual e nem sempre a sua origem envolve a repetitividade.<sup>1</sup>

A terminologia desordenada e a diversidade de conceitos observadas na literatura dificultam a obtenção de dados corretos para o estudo da incidência e da prevalência dos diferentes distúrbios.<sup>2</sup> Os estudos, na sua grande maioria, não têm grupos controles, e todas as enfermidades diagnosticadas nesse contexto têm incidência comum na população em geral, fora do cenário ocupacional.<sup>3</sup>

No Brasil, as estatísticas dessas afecções são muito deficientes, contudo pode-se afirmar que nosso país vem vivenciando quantidade muito expressiva e crescente de diagnósticos de DORT/LER, como em nenhum outro país, chegando a representar uma verdadeira epidemia, a qual retrata grave fenômeno iatrogênico social.

A partir de 1987, quando ficaram reconhecidas no Brasil como doenças ocupacionais, portanto, indenizáveis, a prevalência das chamadas LER passou subitamente de 4,5% (no ano anterior) para 40,9% na cidade de Belo Horizonte, sendo o sexo feminino responsável por 76% dos casos.<sup>4</sup>

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de um distúrbio osteomuscular relacionado ao trabalho implica diretamente afastamento do trabalho e culpa do empregador, com desencadeamento de litígio trabalhista envolvendo diversos profissionais com distintos interesses dentro do contexto. A quantidade de dias perdidos de trabalho tem sido muito expressiva, sendo muito maior que aquela evidenciada na literatura científica internacional e muito mais extensa do que a vivenciada na rotina médica com pessoas fora do cenário litigioso.

Em um extremo constatamos condições laborativas inadequadas e, em outro, enorme variedade de fatores não ocupacionais, principalmente psicossociais, todos contribuindo para o atual “fenômeno LER/DORT” no nosso país.<sup>5,6</sup>

Muitos são os trabalhadores que possuem distúrbios dolorosos, usuais na população em geral e que têm sido confundidos com DORT. Consequentemente, os pacientes têm sido prejudicados em uma série de questões, particularmente nas suas convicções e nos tratamentos inadequados.

O indevido rótulo de incapacidade para um enorme contingente de trabalhadores tem alimentado diversos vícios e gerado comportamentos perniciosos em muitas pessoas. A grande facilidade com a qual muitos têm obtido prolongados afastamentos do trabalho, concessão de benefícios, compensações financeiras e até aposentadorias em fases precoces da vida, tem gerado enorme influência negativa nas convicções de variados profissionais, incluindo aqueles que trabalham para a Justiça.

Surgiram diversos mitos nesse cenário, entre eles que as siglas LER ou DORT representam uma doença; consequentemente, surgiu um aberrante estagiamento para tal fictícia doença. Ainda tem sido afirmado que essa fictícia enfermidade não possui cura. Outro mito envolve a alegação de distúrbios específicos, principalmente tendinites, juntamente com a alegação de que são incuráveis, apesar de não haver tal evidência científica, assim como não corresponder ao que se constata na prática



médica diária, fora do cenário ocupacional, com pacientes que desenvolvem as mesmas moléstias.

São muito frequentes as perícias médicas em que o examinado refere numerosas queixas, mas sem exibir qualquer sinal de enfermidade ou qualquer alteração objetiva, capaz de comprovar as intensas e insistentes alegações de sofrimento. Englobam queixas em muitos sítios anatômicos e múltiplos diagnósticos elencados dentro de uma profusão de exames complementares, que agredem as mais primárias noções de anatomia e fisiopatologia, desconexas e ilógicas, incluindo-se a declarada evolução, sempre apontando para o agravamento e para a ineficácia dos tratamentos que dizem ter realizado, culminando em declarada incurabilidade. Tais periciados têm comportamento que permite compor um padrão estereotipado e premeditável. Esses queixosos indenizofílicos não podem ser confundidos com os simuladores. O indenizofílico não apenas acredita nos seus males, mas sente o que refere sentir; está convicto de que possui enfermidades geradoras de “direitos” e não aceita qualquer tentativa de fazê-lo perceber o aspecto psicossomático do seu quadro. A indenizofilia faz parte desse fenômeno.<sup>7</sup>

Esse fenômeno iatrogênico social tem provocado significativo impacto no nosso sistema previdenciário. Diversos fatores têm contribuído para a sua origem e perpetuação, particularmente:

- Disposição ética, moral e intelectual dos indivíduos.
- Falta de organização no ambiente de trabalho.
- Insatisfação com o trabalho.
- Despreparo de médicos.
- Exames complementares mal elaborados.
- Influência da ação de sindicatos.
- Oportunismo de advogados e de outros profissionais envolvidos.
- Tensão social.

- Alto índice de desemprego.
- Interesses pela compensação financeira e pela aposentadoria precoce.
- Sistema trabalhista permissivo e assistencialista.

## TENDINOPATIAS

Entre os diversos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho, merece destaque aqueles que afetam os tendões. Existem publicações que discutem a etiologia, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico de diversas formas de tendinopatias, porém poucas são baseadas em evidências científicas conclusivas. A fisiopatologia da tendinite é difícil de ser estudada devido à dificuldade de se obterem biópsias antes que um tendão esteja rompido. Os tendões podem ser afetados por uma variedade de condições. Muitas doenças sistêmicas estão associadas com defeito no metabolismo da matriz e da estrutura tendínea, que comprometem a força e a elasticidade tendíneas, resultando em inflamação do tendão ou de seu local de inserção (Tabela 15.1).

O termo tendinite assume, tradicionalmente, que existe uma resposta inflamatória concomitante. Isso é contrário à evidência de estudos histopatológicos, bioquímicos e moleculares. O termo tendinopatia tem sido utilizado para descrever um largo espectro de patologias que afetam os tendões, incluindo ruptura tendínea, dor crônica e alterações sequelares ou degenerativas. Esse termo não assume nenhum conhecimento sobre uma enfermidade subjacente e seguramente engloba patogêneses variadas e etiologias diferentes. Por exemplo, existem relatos de casos de tendinopatia do supraespinhal em nadadores, mas também relatos de tendinopatia, dor ou ruptura no mesmo tendão na população sedentária. Assim, lesão de esforço não deve ser confundida com tendinopatia.<sup>8,9</sup>

**TABELA 15.1** Doenças sistêmicas afetando tendão

Distúrbios hereditários	
Ocronose (homocistinúria)	Rede de colágeno e de elastina deficiente
Aspartilglicosaminúria	Colágeno anormal/rede deficiente?
Hemocromatose	Acúmulo de ferro na matriz
Síndrome do cabelo enroscado de Menkes	Defeito na rede de colágeno e elastina
Mucopolissacaridoses	Fibras de colágeno anormais, aumento de GAG
Síndrome de Marfan	Estrutura fibrilar anormal
Ehlers-Danlos	Vários defeitos no processo e estrutura do colágeno
Osteogênese imperfeita	Defeitos genéticos no colágeno tipo I
Doenças de depósitos de lipídios	Xantomas: depósitos lipídicos de crescimento lento
Miopatias e distrofias	Estrutura fibrilar anormal
Doenças endócrinas e metabólicas	
Diabetes <i>mellitus</i>	Glicação e rede de colágeno aumentadas
Distúrbios adrenais	Metabolismo alterado do colágeno
Tireoidopatias	Calcificação e acúmulo de depósitos
Amiloidose	Acúmulo de depósitos entre fibrilas
Doença renal	Elastose, destruição de fibras de colágeno
Doenças reumáticas	
Artrite reumatoide	Destruição de colágeno: infiltrado inflamatório
Espondiloartropatias	Inflamação na inserção, fibrose e calcificação
Artrite reativa	Inflamação na inserção
Síndrome de Reiter	Inflamação na inserção
Gota	Depósitos de cristais de urato e inflamação
Pseudogota	Depósitos de pirofosfato de cálcio e inflamação



A predisposição genética para tendinopatia tem sido investigada. Verificou-se que variações relacionadas aos genes COL5A1, tenascina C e metaloproteinase da matriz 3 (MMP3) foram associadas com maior risco de lesões do tendão de Aquiles. Uma vez que esses genes estão relacionados com a homeostase da matriz extracelular em tendões, sugere-se que as variantes genéticas oferecem suscetibilidade ao desenvolvimento de algumas formas de tendinopatias.<sup>10,11</sup>

A natureza precisa de um processo tendíneo degenerativo ainda é matéria de debate. Existem diversos fatores que contribuem para a degeneração tendínea, incluindo acúmulo de glicosaminoglicanos, calcificação e acúmulo de lipídios. Entretanto, muitos desses fatores são encontrados em tendões normais e não implicam necessariamente enfermidade.<sup>12</sup>

A tendinopatia pode estar associada a uma variedade de fatores intrínsecos e extrínsecos (Tabela 15.2). Atualmente é reconhecido que a maioria das tendinopatias está raramente relacionada a um único fator, e o processo degenerativo pode resultar de uma série de eventos e de agentes causais diferentes.<sup>13-15</sup>

**TABELA 15.2** Fatores envolvidos na tendinopatia crônica

Fatores intrínsecos	Fatores extrínsecos
Idade	Ocupação
Perfusão vascular	Esporte
<b>Variantes anatômicas:</b>	<b>Sobrecarga física:</b>
Discrepância no comprimento da perna	Força excessiva
Mal alinhamento (genuvalgo)	Repetitividade
Impacto ósseo (acrômio)	Movimento anormal/atípico
Hipermobilidade articular	<b>Erros no treinamento:</b>
Fraqueza muscular/desequilíbrio	Falha técnica
Biotipo	Progressão rápida
Peso corporal	Alta intensidade
Doença sistêmica	Fadiga
	<b>Condições ambientais:</b>
	Temperatura
	Superfície de corrida

As tendinites podem ser classificadas em diferentes subtipos, dependendo dos locais de incidência das lesões:

- **Entesite:** tendinite de inserção.
- **Tenossinovite:** inflamação da bainha sinovial tendínea.
- **Peritendinite:** inflamação da junção musculotendínea.
- **Tendinite calcificante:** geralmente com depósitos de hidroxiapatita.

As manifestações clínicas dependem do tecido afetado, do segmento corporal envolvido e da intensidade da agressão. Portanto, a sintomatologia é muito variada. Em geral, não há dificuldades para a efetivação diagnóstica de uma tendinite, dependendo apenas de boa semiologia.

As tendinites possuem muitas possibilidades etiológicas. Os distúrbios metabólicos, endócrinos, hereditários, infecciosos e autoimunes, juntamente com os traumas e as sobrecargas biomecânicas (sobrecarga de tensão ou de atrito tecidual), respondem pelas mais frequentes. Algumas vezes, a tendinite não tem causa definida, sendo considerada primária ou idiopática. A sobrecarga de tensão ocorre quando o nível de microtrauma

repetitivo excede a capacidade de adaptação do tecido. Ao nível molecular, a falência do tendão ocorre pelo estiramento do colágeno, seu principal componente estrutural. As lesões por excesso de atrito tecidual afetam regiões onde os tendões deslizam em íntima proximidade com estruturas fixas, tais como nas proeminências ósseas. As bainhas sinoviais cercam esses tendões nesses pontos, lubrificando-os e protegendo-os dessas estruturas fixas, podendo sofrer processos inflamatórios.

As principais causas de tendinite/tenossinovite são:

- Artrite reumatoide.
- Artrite psoriática.
- Reiter.
- Hemocromatose.
- Ocronose.
- Doenças congênitas.
- Gravidez e puerpério.
- Xantomatose.
- Hiperlipoproteinemia.
- Síndrome paraneoplásica.
- Mixedema.
- Tumor de células gigantes.
- Tenossinovite pigmentada vilonodular.
- Cristais.
- Infecções.
- Medicamentos.

A frouxidão ligamentar, a hipermobilidade e a instabilidade articular são fatores predisponentes importantes para o desenvolvimento de tendinite, principalmente do tendão patelar e do manguito rotador. Os antibióticos derivados da fluoroquinolona podem causar inflamação peritendínea, desorganização da matriz extracelular e alterações degenerativas nas células tendíneas; a estrutura e a função mitocondrial podem ser afetadas; pode haver redução de proliferação de células tendíneas. Também podem modular a expressão de citocinas inflamatórias, causar alterações na expressão de proteínas da matriz extracelular e na modulação da expressão de proteinases.<sup>16</sup> Há casos bem documentados de ruptura tendínea, principalmente do tendão de Aquiles com o uso desses antibióticos.

Uma afecção tendínea frequentemente rotulada como DORT envolve os tendões abdutor longo e extensor curto do polegar, e é conhecida como tenossinovite de De Quervain. Entretanto, existem trabalhos na literatura, realizados com biópsias, que comprovam que uma causa importante da tenossinovite de De Quervain ocorre no pós-parto imediato ou no puerpério e surge como resultado da deposição de mucopolissacarídeos na bainha e no tecido subsinovial, não sendo constatado processo inflamatório agudo ou crônico no local.<sup>17</sup> Esses mesmos achados de deposição de mucopolissacarídeos foram encontrados em tendões operados e sem relação com parto ou puerpério, demonstrando ausência de processo inflamatório.

A tendinite calcificante é consequente à calcificação tendínea, a qual tem alta prevalência na população em geral, podendo ocorrer em indivíduos sedentários. O tendão mais comumente afetado é o supraespinhal.<sup>18</sup> A calcificação tendínea tem várias causas: uremia, hipervitaminose D, hiperparatireoidismo, diabetes, hemodiálise, trauma e, principalmente, causa idiopática. Cerca de 35%-45% dos casos podem deflagrar uma resposta



inflamatória e provocar tendinite, a qual é autolimitada, com duração de poucos dias a semanas, ocasionando um quadro geralmente muito doloroso.

Diversas são as causas para as tendinites do manguito rotador, como distúrbios imunológicos, infecciosos, metabólicos, reumáticos, entre outros. Muitas vezes existem variações anômicas locais (alterações da morfologia da articulação acromioclavicular, frouxidão ligamentar, hiper mobilidade, osteoartrite, esporão de clavícula, esporão de acrômio, hipoplasia/aplasia de ligamentos glenoumerais, protuberâncias ósseas, acrômios tipos II e III de Bigliani etc.) que determinam predisposição constitucional para o desenvolvimento desse tipo de tendinite. A literatura também aponta que a patologia do manguito rotador não é lesão por esforço repetitivo do tipo LER/DORT.<sup>19,20</sup>

### DIAGNÓSTICO VERSUS EXAME COMPLEMENTAR

Vários estudos com imagem encontraram lesões em ombros assintomáticos.<sup>21</sup> A ruptura de fibras do manguito rotador é a lesão mais comum encontrada nos ombros de pacientes acima dos 40 anos. Estudos epidemiológicos demonstraram claramente que a constatação de lesões aumenta com a idade.

Os dados científicos reforçam o velho aforismo de que “a clínica é soberana”; a propedêutica é decisiva para o diagnóstico. Não se deve esperar, portanto, que a conclusão diagnóstica advinha de um exame complementar, que serve apenas para concluir o raciocínio clínico.

Lamentavelmente, tem sido prática comum em nosso meio a transferência da responsabilidade do diagnóstico para algum exame complementar, principalmente operador-dependente, como a ultrassonografia ou a eletroneuromiografia. Tais exames têm fornecido, muito frequentemente, resultados falsos positivos. Tal fato se deve à baixa qualidade dos equipamentos, ao indevido manuseio técnico, ao curto tempo dispensado à execução dos exames e à falta de conhecimento de anatomia funcional e regional por parte dos operadores. A experiência mostra que existem muitas discrepâncias inter/intraoperadores de eletroneuromiografia e de ultrassonografia.<sup>22</sup>

Métodos com alta definição de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, têm demonstrado achados esperados para a faixa etária, variantes da normalidade e alterações degenerativas, os quais têm sido hipervalorizados.

Em relação aos exames de eletroneuromiografia, a síndrome do túnel do carpo representa a neuropatia mais comumente diagnosticada no nosso meio. O nervo mediano pode sofrer um efeito pressórico consequente à redução da capacidade do túnel carpal ou por aumento de volume de conteúdo do túnel como, por exemplo, na tenossinovite dos flexores. A compressão pode causar diminuição da função sensorial e motora, conferindo os sinais e sintomas característicos da síndrome. Ela é observada mais frequentemente entre 30-60 anos de idade, sendo 3-5 vezes mais frequente no sexo feminino. Em cerca de 50% dos casos é bilateral. A eletroneuromiografia contribui para o diagnóstico, apresentando taxa entre 10%-15% de resultados falsos negativos, segundo a literatura. Entretanto, no nosso meio, os achados falsos positivos têm sido de ocorrência extremamente

comum. Esse fato pode trazer consequências indesejáveis, particularmente para os profissionais médicos que têm o hábito de transferir a responsabilidade do diagnóstico para tal exame complementar, desprezando a propedêutica médica. Cumpre salientar que muitas variáveis interferem na condutividade do nervo mediano: obesidade, dimensões do túnel, temperatura das mãos, entre outros. Uma possível interferência na rede elétrica do local onde o exame é realizado, a competência do operador e a qualidade do equipamento são fatores decisivos. Diversos estudos científicos demonstraram que a condutividade diminui com a idade, independentemente da existência de sintomas; além disso, demonstraram que os resultados das eletroneuromiografias variam intensamente.

### CAUSAS DA SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO

Diversas são as causas dessa síndrome, entre as quais se destaca a idiopática, por sua alta prevalência na população em geral. As causas mais conhecidas são:

- Obesidade.
- Artropatias deformantes (artrite reumatoide, psoriásica, outras).
- Doenças hepáticas.
- Trauma.
- Pílula anticoncepcional.
- Leucemia.
- Neuropatias por metais.
- Hansen.
- Osteoma osteoide.
- Hemangioma.
- Lipoma.
- Ligamento carpal transversal espessado (familiar).
- Inserção proximal de músculos lumbricais.
- Persistência de artéria mediana.
- Amiloidose.
- Tenossinovite dos flexores.
- Hipotireoidismo.
- Tumores (neurilemoma, fibroma e hamartoma).
- Gravidez.
- Acromegalia.
- Esclerose sistêmica progressiva.
- Polimiosite.
- Osteomielite do carpo.
- Diabetes.
- Fraturas (Colles, carpo).
- Luxações (carpo, carpometacarpianas).
- Gota.
- Condrocálcase.
- Doença por hidroxipatita.
- Anomalias tendíneas e musculares congênitas.
- Palmar longo reverso.
- Transição musculotendínea baixa dos tendões flexores.
- Cisto sinovial.
- Infecções (micobactérias, histoplasmose, coccidioidomicose).
- Iatrogênica (hematoma, flebite).

Existem trabalhos sugerindo que algumas atividades ocupacionais podem causar síndrome do túnel do carpo. Os fatores



mencionados envolvem o excesso de força empregada para a realização de tarefas, movimentos repetitivos, uso de instrumentos vibratórios e flexão-extensão extremas do punho. Contudo, muitos autores rejeitam tal possibilidade. Não existe evidência científica quanto à possibilidade de que as atividades de digitação possam causar síndrome do túnel do carpo. Os estudos científicos envolvendo metanálise não confirmaram tal relação causal.<sup>23,24</sup>

Independentemente da questão do nexo de causalidade, a síndrome do túnel do carpo possui cura. As técnicas cirúrgicas atualmente desenvolvidas, quando bem realizadas, proporcionam sucesso terapêutico acima de 95%, conforme demonstram os diversos estudos científicos.

As manifestações clínicas dos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho dependem do tecido afetado, do segmento corporal envolvido e da intensidade de tal agressão. Portanto, a sintomatologia é bastante variada.

Apesar de muitos desses distúrbios não terem comprovação científica quanto à causalidade, os mais frequentemente alegados como relacionados ao trabalho compreendem:

- **Doenças tendíneas inflamatórias, particularmente:**
  - Tendinite bicipital.
  - Tendinite do supraespinhal.
  - Epicondilite lateral.
  - Epitrocleíte (epicondilite medial).
  - Tenossinovite de De Quervain.
  - Tenossinovite digital estenosante (dedo em gatilho).
  - Tenossinovite de punho (extensor comum dos dedos, extensor próprio do indicador, extensor radial curto e longo, flexor comum dos dedos).
- **Neuropatias periféricas (nervo mediano, ulnar e radial):**
  - Síndrome do túnel do carpo (grande maioria).
- **Cistos sinoviais:**
  - Face volar e dorsal do punho (geralmente).
- Lesões ligamentares (principalmente em punho).
- **Bursites:**
  - Subacromial/subdeltóidea.
  - Olecraniana
  - Patelares (supra, infra e pré-patelar).
  - Isquiática.
- **Lombalgia, geralmente multicausal, envolvendo etiologia:**
  - Muscular (estiramento, contratura).
  - Ligamentar.
  - Discal (degeneração, protrusão e hérnia).
  - Articular (degeneração, instabilidade).
- **Mialgias** (principalmente em trapézios, região dorsal e antebraços).
- **Tenalgias** (particularmente nos punhos e cotovelos).

Como todos são extremamente comuns na população em geral (fora do contexto ocupacional), o desafio consiste em estabelecer se o distúrbio identificado tem relação com as atividades laborais, ou seja, se pode ser considerado DORT. Para isso, faz-se obrigatória a análise do ambiente de trabalho do indivíduo no sentido de identificar os fatores de risco e efetuar uma correlação anatômica entre o distúrbio evidenciado e as sobrecargas biomecânicas envolvidas.

Recentemente, instituiu-se em nosso país o chamado “nexo técnico epidemiológico previdenciário” (NTEP), apesar de não

haver no Brasil qualquer estudo epidemiológico com as enfermidades diagnosticadas nesse cenário. Com isso, presume-se a existência de doença ocupacional pela simples associação de 2 variáveis: a Classificação Internacional de Doenças (CID) e a Classificação Nacional de Atividade Econômica (CNAE), na parte inserida pelo Decreto nº 6.042/2007, na lista “C” do anexo II do Decreto nº 3.048/1999 (alterado pelo Decreto 6.957/2009). Assume-se, dessa forma, que, se determinada doença é mais frequente em determinada atividade econômica, todo caso identificado como doença deve ser considerado doença ocupacional até que se prove o contrário. Observa-se, assim, que o nexo técnico consegue identificar algumas atividades ocupacionais comprovadamente relacionadas com determinado agente agressor, mas também assume incorretamente, na imensa maioria, suposições não comprováveis cientificamente, mas que oferecem muita confusão para os conceitos da medicina ocupacional.

Diversos e graves erros surgem a partir desse raciocínio simplista e sem qualquer concordância do meio científico. Com tal NTEP, que nada tem de técnico e que aplica mal a ciência da epidemiologia, pode-se considerar, por exemplo, a epilepsia, o acidente vascular cerebral, os distúrbios visuais e a apendicite como doenças ocupacionais ligadas à extração de ardósia. Apontando o tabagismo como outro exemplo de confusão desse NTEP, um funcionário laborando na fabricação de produtos de panificação vitimado por câncer de laringe poderá ser considerado portador de doença ocupacional. Podemos também exemplificar casos de tuberculose enquadrados como decorrentes do trabalho na confecção de roupas e incriminar a atividade de *motoboy* como causa de diabetes, entre muitos outros exemplos, que jamais poderiam ser atribuídos a determinada ocupação.

Não é possível aceitar que a inspeção do posto de trabalho se torne desnecessária, que uma eventual doença ocupacional seja afirmada através de um suposto nexo epidemiológico sem estudo epidemiológico, efetuado somente por presunção. Não se pode aceitar a alegação de um suposto nexo técnico sem se comprovar o nexo causal. Portanto, a análise do ambiente de trabalho é mandatória. Devem ser avaliados todos os fatores organizacionais, entre eles:

- Defeitos arquitetônicos no posto de trabalho.
- Falhas no selecionamento, treinamento e condicionamento.
- Inadequação de ferramentas, utensílios, acessórios e mobiliário.
- Distanciamentos e angulações desajustadas.
- Excessos de jornadas de trabalho.
- Falta de intervalos apropriados.
- Posturas inadequadas.
- Despreparo técnico para as atividades laborativas.
- Uso de instrumentos que transmitam excesso de vibração.
- Excesso de força empregada na execução das tarefas.
- Sobrecarga estática.
- Sobrecarga dinâmica.

## TRATAMENTO

O médico não deve antecipar-se em atestar doença ocupacional sem considerar todo o leque do diagnóstico diferencial desses



distúrbios e sem a análise do ambiente de trabalho. Deve conhecer as lesões nas regiões topograficamente relevantes e as causas de dor crônica regional e difusa.

A maioria dos pacientes considerados portadores de LER ou DORT apresenta uma condição clínica indefinida e ausência de sinais físicos. Muitos trabalhadores têm recebido, erroneamente, múltiplos rótulos diagnósticos para justificar quadros de dores difusas pelo corpo. Tem sido frequentemente diagnosticado, no mesmo paciente, muitas enfermidades concomitantes, principalmente tendinites, tenossinovites, bursites, epicondilites, síndrome do túnel do carpo, entre outras condições. Desse modo, têm sido constatados pacientes com mais de 30 diagnósticos, porém nenhum deles confirmado através de reavaliações. A principal condição patológica a ser lembrada nesses pacientes com dor difusa, equivocadamente rotulados como DORT, é a síndrome da fibromialgia,<sup>1</sup> uma entidade clínica prevalente na população e com um padrão de sinais e sintomas que a distingue de outras condições médicas. Outra síndrome dolorosa crônica comumente confundida com DORT é a síndrome miofascial. Essa síndrome se caracteriza pela presença de dor muscular regional e abrange muitos dos quadros dolorosos usuais da rotina médica, em particular as dores em trapézios, dorsalgias, cefaleias tensionais, lombalgias e cervicobraquialgias. Corresponde a uma das causas mais comuns de dor crônica, frequentemente não reconhecida pelo médico do trabalho.

A dor psicogênica também é uma importante causa de dor crônica a ser considerada no diagnóstico diferencial dos DORT. São frequentes os quadros de somatização, histeria de conversão e simulação, esta última objetivando ganhos secundários (afastamento do trabalho, direitos trabalhistas, compensações financeiras, aposentadorias). Examinando casos isolados, muitos autores consideraram supostos quadros de DORT como “principalmente psicológicos” e relacionados a frustração, raiva, perda da autoestima, ansiedade ou depressão, inclusive com grande incidência de doença psiquiátrica ou histeria de conversão.<sup>25-29</sup> A percepção da dor pode ser alterada por fatores psicológicos, pela crença de lesão e pela expectativa de eventuais ganhos secundários (afastamentos prolongados do trabalho, indenizações e aposentadorias). Os pacientes com rótulo diagnóstico de DORT apresentaram, em diversos estudos, altos índices de dor e altos índices de depressão nos questionários, e também mostraram pronunciada convicção de doença e negação de problemas psicológicos quando avaliados por questionários específicos de comportamento.

Os pacientes deprimidos e insatisfeitos com seu trabalho, que acreditam ter adquirido lesões nas atividades laborais e que estão envolvidos em processos litigiosos são mais propensos a sintomatologia persistente.

Alguns profissionais têm se antecipado, com simplismo e impropriedade, em atestar uma doença ocupacional e incapacidade laboral sem efetuar análise do ambiente de trabalho e sem levar em consideração todo o conjunto de possibilidades etiológicas. Assim sendo, têm sido encontrados, entre os indivíduos diagnosticados como portadores de LER/DORT, aqueles com síndromes dolorosas crônicas, doenças reumáticas, distúrbios psicogênicos, entre outras enfermidades não ocupacionais.

O tratamento dos verdadeiros distúrbios musculoesqueléticos ocupacionais depende da eliminação dos agentes causais e de adequada estratégia terapêutica medicamentosa, fisioterápica e, em raros casos, cirúrgica.

As tendinites requerem repouso do membro afetado, geralmente por período de 1-2 semanas. A terapia medicamentosa de escolha é o uso de anti-inflamatório não hormonal, eficiente no combate à inflamação e com bom efeito analgésico. Na maioria das tendinites, esse medicamento deve ser utilizado por período que varia entre 1-3 semanas. Os corticoides podem ser empregados com resultados satisfatórios. Muitos fazem uso dessas medicações, particularmente na forma de injeção local (infiltração), obtendo bons resultados. Para os tecidos moles, dá-se preferência à hidrocortisona ou à metilprednisolona, porém a triancinolona também pode ser utilizada. Em alguns casos, os analgésicos podem ser utilizados como coadjuvantes. A fisioterapia também deve ser empregada. Podem ser utilizados meios físicos, como o frio, envolvendo a aplicação de gelo no início de um processo inflamatório e posteriormente de calor. A eletroterapia, englobando correntes elétricas, *laser*, ondas curtas, TENS e ultrassom, tem sido amplamente utilizada.

Os relaxantes musculares são muito utilizados nesse contexto dos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho. Podem ser empregados como coadjuvantes de um processo inflamatório tendíneo, uma vez que pode haver contratura muscular associada, e nos diversos casos de mialgias, cervicalgias, dorsalgias e lombalgias. À medida que os sintomas dolorosos melhoram, a instituição da cinesioterapia faz-se primordial. Devem ser empregados exercícios de fortalecimento e de equilíbrio muscular, exercícios isométricos, exercícios de alongamento e orientação postural.

Intervenção biofísica, como a terapia de ondas de choque extracorpórea, apresentou melhora significativa, especialmente para tendinopatia calcificada.

Há estudos reivindicando que a modulação dos componentes inflamatórios ou neuronais nos tecidos patológicos pode exercer efeitos benéficos com outras intervenções, incluindo a terapia de ultrassom, a terapia de campo magnético pulsado, a terapia com *laser*, a radiofrequência e a acupuntura. Há também relatos sobre o uso do óxido nítrico, agentes esclerosantes, inibidores de metaloproteinase, injeção de plasma de medula óssea, injeção de sangue autólogo ou plasma rico em plaquetas para tendinopatia. A terapia com células-tronco parece ser promissora.

Um grande desafio é a avaliação da capacidade laborativa em muitos pacientes que alegam dor, principalmente crônica. A relação entre a dor crônica e a incapacidade é mediada por uma complexa interação entre diversos fatores (experiências passadas, educação, *status* social, sistema de valores pessoais, base étnico-cultural, autoestima, ética de trabalho, motivação, estresse psicológico, disponibilidade de compensação financeira), os quais podem constituir importante barreira para a eficácia terapêutica. Quanto maior o número de barreiras presentes, maior será o potencial de respostas desajustadas e de respostas psicológicas secundárias à dor persistente.

O esquema a seguir sumariza as principais barreiras biopsicossociais que têm se apresentado rotineiramente.



## BARREIRAS QUE SE OPÕEM AO ÊXITO DO TRATAMENTO

### BIOLÓGICAS

- **Comorbidades:**
  - Doenças sistêmicas e/ou progressivas (diabetes, hipertensão, tireoidopatias, obesidade, doenças reumáticas, pneumopatias etc.).
  - Síndromes (síndrome da fibromialgia, síndrome miofascial, síndrome do cólon irritável, dismenorreia etc.).
- Abuso de substâncias (lícitas ou ilícitas).
- Intervenção negada para enfermidade tratável porque o paciente encontra-se “estressado, aflito ou angustiado” ou porque seus colegas “também sofrem do mesmo problema, foram expostos ao mesmo procedimento terapêutico e não se curaram”.
- Investigações incompletas ou desqualificadas.
- Demora nas consultas especializadas ou no tratamento.
- Falta de aderência ao tratamento.
- Iatrogenias (imobilizações desnecessárias, infiltração, cirurgias mal indicadas e mal realizadas etc.).
- Efeitos adversos de medicamentos.

### PSICOLÓGICAS

- **Personalidade:**
  - Ansiedade, depressão, medo da dor ou da (re)injúria, raiva, desavença.
  - Predisposição moral (sistema de valores pessoais).
  - Ética relacionada ao trabalho.
- **Convicção/desorientação:**
  - Crença de que dor seja sinônimo de doença séria ou incapacitante.
  - Crença de que a melhora na capacidade funcional seja impossível sem o alívio da dor.
  - Crença de que um declínio estrutural e/ou patológico seja inevitável.
  - Crença de que o repouso e o afastamento do trabalho sejam o melhor remédio.
  - Crença de que a falha no encontro da cura seja resultado de diagnóstico incorreto.
  - Interpretação de que uma possível indicação cirúrgica seja um “procedimento muito perigoso”.
  - Interpretação catastrófica de termos médicos.
  - Profissionais agindo negativamente através da alegação de existir uma “doença progressiva e incurável”.
- **Motivação:**
  - Falta de discernimento e/ou premeditação das consequências do comportamento e das atitudes.
  - Inabilidade em lidar com as demandas de trabalho.
  - Insatisfação com o tipo de atividade laborativa.
  - Insatisfação com a empresa.
  - Tentativa de evitar a dor afastando-se da atividade laboral.
  - Fuga da responsabilidade de uma função indesejada.

- Nível socioeconômico baixo (com antecipação de uma reivindicação médico-legal não declarada).
- Despesas importantes com remédios e outros tipos de ajuda no tratamento.
- Passividade significativa.

- **Amplificação:**

- Preocupação excessiva e somatização (devido à atenção seletiva).
- Ansiedade associada.
- Exagerada resposta emocional/comportamental na presença de sinais clínicos discretos.
- Excessiva resposta defensiva durante o exame físico devido ao medo/receio de ser “machucado”, prejudicando a avaliação clínica.
- Tentativa de “mostrar” o quanto a dor e a incapacidade são intensas.

- **Simulação:**

- Inconsistência grosseira entre a sintomatologia declarada e os sinais clínicos.
- Sensibilidade exagerada/hiperalgesia difusa.
- Parestesias em diversos sítios e que não respeitam uma distribuição dermatômica.
- Ausência de sinais físicos (atrofia, restrição de movimentos, instabilidade articular, sinal inflamatório etc.) diante de significativa incapacidade declarada.
- Ausência de resposta autonômica após estímulo físico.
- Indicação de ganho financeiro secundário como resultado de um *status* incapacitante.
- Afastamento prolongado do trabalho (anos) e a cada ano “piorando”, apesar da investigação clínica normal e da ausência de esforço no trabalho.

### SOCIAIS

- Estresse familiar.
- Dificuldades socioeconômicas.
- Sobrecarga de afazeres domésticos.
- Influência sindical.
- Oportunismo de advogados.
- Envolvimento em litígio trabalhista.

Para aqueles indivíduos que não estão realmente enfermos e incapacitados, e onde o *status* anatomopatológico não é motivo de preocupação, está bem estabelecido que um retorno rápido ao trabalho e/ou às responsabilidades representa importante papel na prevenção da dor musculoesquelética crônica.

A identificação dos indivíduos que estão sob alto risco de cronicidade é extremamente importante. Tais indivíduos devem ser esclarecidos de que futuros encaminhamentos para especialistas e/ou investigações podem ser desnecessários e que o retorno às atividades, mesmo com dor, é uma opção sensata. Eles também devem ser orientados quanto às consequências do ciclo vicioso das condições dolorosas crônicas benignas. Uma reabilitação sem conscientização do paciente está predestinada ao fracasso.

As próximas últimas considerações são extremamente importantes, pois inúmeras condutas iatrogênicas têm sido observadas no nosso meio nos últimos anos.



## IATROGENIAS NAS CONDIÇÕES DOLOROSAS BENIGNAS

- **Antecedentes:**
  - Falha em adquirir conhecimento dos tratamentos e das investigações prévias do paciente.
  - Aderência a um modelo de tratamento de dor aguda em vez de crônica.
  - Suscetibilidade à pressão do paciente em ter de agir quando determinada ação não é indicada.
  - Insegurança na abordagem do paciente angustiado, estressado ou dependente.
- **Comportamento:**
  - Permitir que uma estratégia terapêutica de curta duração torne-se um padrão de conduta.
  - Defender deliberadamente investigações ou intervenções de valor questionável.
  - Prescrever medicações quando não está clinicamente indicado.
  - Indicar tratamento alternativo sem base científica.
  - Imobilizações desnecessárias dos membros.
  - Executar procedimento invasivo de modo a “retratar” uma terapêutica ativa.
  - Tratar, ou até internar, com base em um plano terapêutico vago.
  - Evitar discursar sobre o problema e sobre as diretrizes da cura.
  - Excessivos encaminhamentos a vários especialistas.
- **Consequências:**
  - Reforça o padrão “médico ativo/paciente passivo”.
  - Reforça uma inicial dependência e o conceito de “heroísmo”.
  - Atrai excesso de solicitações e de consultas.
  - Perda de confiança no médico.
  - Encaminhamentos a muitos outros especialistas interpretados como “transferindo a responsabilidade”.
  - Excesso de intervenções aumenta o risco de complicações.
  - A reabilitação apropriada é atrasada.
  - Médico e paciente podem se sentir abalados emocionalmente, cínicos, aborrecidos, zangados e/ou sem esperança.
  - Iniciar uma situação que alguma pessoa desejava evitar a princípio.
- **Soluções:**
  - Proteger-se das principais barreiras que se opõem ao progresso clínico (especialmente psicossociais).
  - Organizar sessões médicas de orientações estruturadas (uma condição terapêutica).
  - Esclarecer sobre as questões físicas e psicossociais que podem estar envolvidas.
  - Elucidar os receios, as expectativas e as crenças.
  - Reavaliar, rediagnosticar e reprognosticar.
  - Evitar mitos e o uso de jargão médico inadequados.
  - Explicar a significância dos achados frente à segurança anatômica estrutural.
  - Esclarecer sobre as associações imperfeitas entre sinais e sintomas envolvendo dor referida e as síndromes dolorosas crônicas de origem multifatorial (particularmente a síndrome miofascial e a síndrome da fibromialgia).

- Ser honesto sobre os limites do conhecimento científico em relação à dor crônica.
- Justificar os resultados falsos positivos dos exames subsidiários.
- Interpretar os exames complementares operador-dependentes adequadamente (principalmente ultrassonografia e eletroneuromiografia).
- Tornar inteligível a racionalidade do tratamento.
- Evitar histórias dissuasivas do tratamento.
- Encorajar decisões colaborativas.
- Estimular a atenção precoce nos objetivos funcionais e não apenas no alívio da dor.
- Orientar em direção à autoajuda.
- Facilitar a conceituação biopsicossocial.
- Desempenhar planos para eventuais reagudizações.
- Não permitir que suas ações sejam conduzidas por empatias (simpatia ou repugnância).
- Programar uma abordagem multidisciplinar para os casos perseverantes.

Diante do exposto, faz-se necessário que os médicos envolvidos com esses pacientes tenham sempre um programa terapêutico para as síndromes dolorosas crônicas musculoesqueléticas com os seguintes objetivos.

## OBJETIVOS DO PROGRAMA TERAPÊUTICO DA DOR CRÔNICA

- Manter ritmo regular no trabalho (evitar ciclos de baixa e alta atividade).
- Reduzir o tempo desnecessário de repouso na cama.
- Evitar comportamento tendencioso de dor.
- Reduzir, eliminar ou otimizar o uso de medicações analgésicas.
- Eliminar o uso desnecessário de imobilizações ou órteses.
- Diminuir a dependência de familiares ou de outras pessoas nas atividades diárias.
- Reduzir a possibilidade de recaídas através da aprendizagem de técnicas específicas.
- Estimular a atividade física e os exercícios de força, resistência e flexibilidade.
- Elaborar estratégias para “enfrentar os dias difíceis”.
- Melhorar a qualidade do sono.
- Melhorar o humor através de técnicas cognitivas e comportamentais.
- Fornecer esclarecimentos sobre a dor crônica.
- Manter as mudanças no estilo de vida através de reconsiderações periódicas.
- Estimular o retorno ao trabalho.

Uma vez excluída uma condição orgânica de tratamento específico, o paciente deverá ser orientado a ter incumbências, objetivando melhorar o seu nível basal de capacidade funcional, o seu entendimento sobre dor e os efeitos na família, além das repercussões no seu trabalho. Posteriormente, podem ser dadas designações adicionais até que ambos, paciente e companheiro, estejam preparados e dispostos a considerar um compreensível e acessível tratamento autoadministrável.

Uma estratégia alternativa ou adicional inclui psicoterapia individual, preparando o indivíduo para lidar com a dor, ou



alguma outra intervenção em combinação com o grupo de profissionais envolvendo técnicas comportamentais e cognitivas.

O foco do tratamento da dor não deve ser limitado ao seu alívio, mas albergar também a importância das convicções do paciente (seus pensamentos, crenças, atitudes e expectativas sobre a dor), sua resposta emocional, sua resposta fisiológica, o envolvimento e o comportamento de sua família em relação aos objetivos terapêuticos.

Especialmente importante é reconhecer que a estratégia aplicada aos pacientes com dor aguda pode ter influência consideravelmente negativa se for aplicada aos pacientes com dor crônica. Quando confrontado com um paciente cujo problema parece estar se tornando crônico e, portanto, potencialmente incapacitante, o profissional médico e todos outros envolvidos devem reconhecer os aspectos biopsicossociais e os possíveis aspectos iatrogênicos do contexto.

A dor crônica sem causa discernível é a regra e não a exceção. Uma vez estabelecido que não existe uma lesão sórdida ou intratável, os pacientes precisam ser persuadidos a entender que, enquanto desagradáveis, a dor e a movimentação são seguras, e que a convicta crença do repouso e afastamento do trabalho, ambos prolongados, não é o caminho adequado.

O mais importante no tratamento do paciente com síndrome dolorosa crônica é o papel do médico fazendo uso da força de sua experiência no sentido de motivar o paciente a mudar suas convicções e seu comportamento, e de exercer a parte dominante no seu respectivo retorno à “saúde”.

Se essa atitude for rapidamente instituída e aceita, será capaz de reduzir um significativo estresse psicológico secundário que vem transformando a relação “dor-capacidade funcional” em um imenso problema de saúde e de bem-estar social no nosso país.

Antes disso tudo, é extremamente importante a conscientização do empregador quanto à necessidade de aperfeiçoamento de seus funcionários para as tarefas que lhes são incumbidas, dando preparo técnico, educação postural, ritmo e velocidade adequados, duração da jornada e dos intervalos de trabalho apropriados, respeito aos fatores ergonômicos e – de suma importância – constituindo um bom ambiente de trabalho, com atitudes de reconhecimento aos seus funcionários. Seguramente, o indivíduo que tem preparo e satisfação com o seu trabalho será mais produtivo e menos sintomático.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helfenstein M, Feldman D. Prevalência da síndrome da fibromialgia em pacientes diagnosticados como portadores de lesões por esforços repetitivos (LER). *Rev Bras Reumatol*. 1998; 38:71-7.
2. Malmivaara A, Koes B, van Tulder M. Repetitive strain injury. *Lancet*. 2007; 369(9575):1815-22.
3. MacEachen E. The demise of repetitive strain injury in sceptical governing rationalities of workplace managers. *Sociol Health Illn*. 2005; 27(4):490-514.
4. Oliveira CR. Lesões por esforços repetitivos (LER). *Rev Bras Saude Ocup*. 1991; 19:59-85.
5. Nahit ES, Hunt IM, Lunt M et al. Effects of psychosocial and individual psychological factors on the onset of musculoskeletal pain: common and site-specific effects. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:755-60.
6. White PD, Henderson M, Pearson RM et al. Illness behavior and psychosocial factors in diffuse upper limb pain disorder: a case-control study. *J Rheumatol*. 2003; 30:139-45.
7. Amaral JH. Indenizofilia nas perícias médicas: sinistrose – simulação. *Intertemas (Presidente Prudente)*. 2009; 14:204-7.
8. Khan M. Time to abandon the tendinitis myth painful: overuse tendon conditions have a non-inflammatory pathology. *BMJ*. 2002; 324:626-7.
9. Cook JL, Purdam CR. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2009; 43(6):409-16.
10. Mokone GG, Gajjar M, September AV, Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, Collins M. The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *Am J Sports Med*. 2005; 33(7):1016-21.
11. Raleigh SM, van der Merwe L, Ribbans WJ, Smith RK, Schwellnus MP, Collins M. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med*. 2009; 43(7):514-20.
12. Riley GP. The pathogenesis of tendinopathy: a molecular perspective. *Rheumatology*. 2004; 43:131-42.
13. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. *Curr Sports Med Rep*. 2006; 5(5):233-41.
14. Wainstein JL, Nailor TE. Tendinitis and tendinosis of the elbow, wrist, and hands. *Clin Occup Environ Med*. 2006; 5(2):299-322.
15. Fu SC, Rolf C, Cheuk YC, Lui PPY, Chan KM. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. *Sports Med Arthr Rehab Ther Technol J*. 2010; 2:30-9.
16. Corps AN, Curry VA, Harrall RL, Dutt D, Hazleman BL, Riley GP. Ciprofloxacin reduces the stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> output by interleukin-1 in human tendon-derived cells. *Rheumatology*. 2003; 42:1306-10.
17. Read HS, Hooper G, Davie R. Histological appearances in post-partum of Quervain's Disease. *J Hand Surg Br*. 2000; 25(1):70-2.
18. Hurt G, Baker CL. Calcific tendinitis of the shoulder. *Orthop Clin North Am*. 2003; 34(4):567-75.
19. Godinho GG. Princípios da anatomia funcional e biomecânica do ombro. In: Moreira C, Carvalho MAP. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 2. ed. Belo Horizonte: Medsi; 2001. p. 161-84.
20. Benson RT, McDonnell SM, Knowles HJ, Rees JL, Carr AJ, Hulley PA. Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92(3):448-53.
21. Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77:10-5.
22. Siena C, Helfenstein M. Equívocos diagnósticos envolvendo as tendinites: impacto médico, social, jurídico e econômico. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49(6):712-25.
23. Atroshi I, Gummesson C, Ornstein E, Johnsson R, Ranstam J. Carpal tunnel syndrome and keyboard use at work: a population-based study. *Arthr Rheum*. 2007; 56(11):3620-5.
24. Andersen JH, Thomsen JF, Overgaard E, Lassen CF, Brandt LP, Vilstrup I et al. Computer use and carpal tunnel syndrome: a 1-year follow-up study. *JAMA*. 2003; 289(22):2963-9.
25. Himmelstein JS, Feuerstein M, Stanek EJ. Work-related upper-extremity disorders and work disability: clinical and psychosocial presentation. *JOEM*. 1995; 37:1278-86.
26. Tyrer SP. Learned pain behaviour. *Br Med J*. 1986; 292:1.
27. Ireland DCR. Psychological and physical aspects of occupational arm pain. *J Hand Surg Br*. 1989; 13:5-10.
28. Black P. Psychiatric aspects of regional pain syndromes. *Med J Aust*. 1987; 147:257.
29. Helliwell PS, Mumford DB, Smeathers. Work related upper limb disorder: the relationship between pain, cumulative load, disability and psychological factors. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:1325-9.



# Aspectos médico-legais das doenças relacionadas ao trabalho

Demercindo Brandão Neto

## INTRODUÇÃO

Nesta oportunidade pretende-se uma abordagem médico forense em relação às pessoas e entidades envolvidas com doenças do trabalho, especialmente aquelas do grupo dos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORTs). A dimensão da matéria, contudo, não permite excluir da apreciação tópicos técnicos recentes, sobretudo quanto à precisão diagnóstica.

Conceitualmente, a legislação discrimina possibilidade de perícia técnica, médica ou de qualquer outra natureza, apenas na evidência da chamada materialidade permanente, isto é, nas situações em que perdurem substratos fáticos passíveis da análise especializada. A expressão “materialidade permanente” não implica perenidade, mas duração pelo menos até o momento pericial. Nesse entendimento, não se faz prova pericial em crime de calúnia, em que uma acusação verbal, por exemplo, se esvai na imensidão do universo, permanecendo apenas a lembrança do fato na memória dos circunstantes e, naturalmente, os prejuízos materiais e morais decorrentes do delito. Nesse caso, testemunho e documentos são as provas possíveis.

O DORT, na condição de quadro sindrômico doloroso, frequentemente não acompanhado de alterações orgânicas objetivas, gera intrincadas incursões ao capítulo da constatação da materialidade. A aferição do elemento dor, em trabalho pericial, deve ser sempre registrada como uma referência ou queixa do periciado, e não como achado de exame, pela absoluta impossibilidade prática de sua confirmação.

Essa limitação diagnóstica, que extrapola o campo pericial, ocorre também na assistência médica, em que o trabalho propedêutico encontra as mesmas dificuldades. Isso pode permitir exagero diagnóstico, com superdimensionamento do fenômeno (Tabela 16.1).

Abre-se oportunidade à simulação, metassimulação, dissimulação, confusão diagnóstica e, finalmente, à conclusão. Simulação, quando da queixa de sintomas inexistentes; metassimulação, quando da exacerbação de sintomas existentes;

dissimulação, quando sintomas verdadeiros são omitidos pelo paciente; confusão diagnóstica pode ocorrer quando se firma um diagnóstico diferente do verdadeiro, ou por equívoco quanto ao agente causal (Tabela 16.2).

**TABELA 16.1** Repercussões jurídicas

- Empregado
- Curabilidade
- Incapacitação
- Nexo causal
- Reabilitação
- Direitos
- Empregador
- Médico da empresa
- Médico assistente
- Médico perito
- Previdência Social

**TABELA 16.2** Conflitos diagnósticos

- Simulação
- Metassimulação
- Dissimulação
- Confusão
- Conclusão

## FENÔMENO SOCIAL

Nas últimas décadas, os DORT têm se colocado no Brasil como angustiante fenômeno social, desafiando trabalhadores, empregadores, profissionais técnicos e entidades diversas.

Esboçou-se justificativa desse repentino incremento creditando-o ao simultâneo crescimento dos trabalhos informatizados, notadamente a introdução de dados. Paradoxalmente, contudo, estatísticas publicadas pelo Núcleo de Referência em Doenças Ocupacionais da Previdência Social (NUSAT), em



Belo Horizonte, no ano de 1995, demonstraram que essas afecções ocorreram em diversas atividades profissionais, postando-se a classe dos digitadores em apenas 5,86% dos casos, o que é menor do que o percentual dos trabalhadores em serviço de saúde (8,19%) e dos auxiliares de escritório (10,26%).

Com eclosão na década de 1980, teve o reconhecimento oficial em 1986, pela Circular 501.001.55-10 do INAMPS. No ano seguinte, a Previdência Social ratificou essa posição através da Portaria 4.062, de 6 de agosto de 1987, reconhecendo a “tenossinovite do digitador” e outras lesões por esforços repetitivos como “doença do trabalho”.<sup>1</sup> A partir desse posicionamento, as queixas foram se tornando cada vez mais frequentes, com consequentes emissões de Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT), licenciamentos e aposentadorias. Tornou-se a maior causa de atendimento pela Previdência Social no cenário ocupacional.

Importante esclarecer que os DORT, em nenhum momento, foram reconhecidos como “doença profissional”, mas “do trabalho”. Essa condição exclui o nexos automático, permitindo a conclusão da relação com o trabalho a inferências subjetivas que, comumente, ensejam as chamadas posições pessoais.

Nesse contexto, pacientes com queixas de dores difusas, dores mais ou menos localizadas, suposições de dores, dolorimentos, pesos, dormências, câibras, fadigas, cansaços, são imputados como portadores de LER/DORT ou simplesmente de cervicobraquialgia (como um bom exemplo de diagnóstico inespecífico) ou tenossinovite (como um bom exemplo de diagnóstico específico), sem elucidação de qual tendão afetado, mas frequentemente referidas como de causas ocupacionais.

Um atestado médico desprevenido ou despretenso, formulado mediante uma mera hipótese diagnóstica, pode adquirir força de diagnóstico estabelecido, num trabalho pericial *a posteriori*, cristalizando posições inimagináveis ao subscritor originário.

O quadro álgico do paciente, diagnosticado como tenossinovite, pode ser decorrente de outra causa, localizada ou sistêmica, não percebida pelo médico assistente. Por outro lado, pode ser um verdadeiro caso de tenossinovite, não ocupacional, mas decorrente de uma das diversas outras causas dessa moléstia.

Conotações especiais ocorrem na elaboração de atestados, relatórios médicos, pareceres e laudos periciais, por definirem direitos e deveres de pessoas e entidades. Tais documentos e, principalmente, os laudos periciais, constituem a base científica das sentenças judiciais.

Não se pretende aqui minimizar os prejuízos da confusão diagnóstica no trabalho clínico, em que por vezes são permitidos tratamentos de prova e redirecionamento dos rumos terapêuticos. A irreparabilidade da sentença judicial transitada em julgado confere aos documentos médicos que a embasaram caráter de irretratabilidade. Isso implica necessidade de obediência cega ao princípio universal da ciência médico forense, o chamado *visum et repertum*, que obriga a reportar-se estritamente ao constatado, abstraindo-se de inferências, deduções ou preconceitos.

Merece também atenta reflexão, a utilização de documentos técnicos, para não se transferir eventual confusão diagnóstica, estabelecida na fase da assistência médica, a outros procedimentos. Tais documentos, sujeitos a críticas técnicas, devem ser reavaliados quando possível, questionados quando necessário e acatados e valorizados na proporção de sua sustentabilidade.

Havendo dúvida e impossibilidade de reavaliação, por inidoneidade material ou outra restrição, devem-se consignar os fatos e concluir com os dados disponíveis, mencionando-se as fontes embasadoras.

A conclusão diagnóstica se faz quando da constatação de uma doença, como, por exemplo, uma tenossinovite ou uma neuropatia periférica, em indivíduos cujos trabalhos exijam esforços especiais com os grupos musculares acometidos. A afecção é um diagnóstico clínico; o nexos causal, uma inferência lógica.

A partir de 2006, foi criado legalmente o conceito de Nexos Técnico Epidemiológico, pela Lei 11.430.<sup>2</sup> Essa norma permite ao perito previdenciário o estabelecimento de nexos entre a moléstia e o trabalho, com fundamento na prevalência daquela moléstia na comunidade trabalhadora. Estabelece-se o nexos, permitindo à empresa a oportunidade de contestação por meio de fundamentação técnica. Nesse contexto, a precisão diagnóstica torna-se ainda mais necessária, posto que conclusões equivocadas não repercutirão apenas no caso examinado, mas também nas futuras ocorrências. Além das consequências legais na responsabilidade trabalhista, diagnósticos equivocados poderão subverter estatísticas, com onerosas influências no chamado Fator Acidentário de Prevenção (FAP), com aumento tributário no Seguro de Acidentes do Trabalho.

Essas reflexões anteriores mostram que, diante de um paciente portador de sintomas compatíveis com distúrbios osteomusculares, faz-se necessário o diagnóstico preciso da afecção, com apreciação dos diversos diagnósticos diferenciais. Na sequência, se o diagnóstico formulado indicar moléstia compatível como decorrente ou agravada pelo trabalho, deve-se efetivar rigoroso estudo da atividade laborativa, para fins de apreciação do nexos causal.

## PERPLEXIDADE MÉDICA

A classe médica, acostumada a diagnosticar e a tratar com sucesso quase absoluto as tendinites pelas mais diversas causas, tem se mostrado surpresa com essa nova modalidade, tida como resistente aos tratamentos e altamente incapacitante, levando à aposentadoria por invalidez pessoas cada vez mais jovens, até com pouco mais de 20 anos de idade, e por vezes com menos de 6 meses de desempenho profissional.

Os exames clínicos não constatarem disfunções objetivas. Os exames complementares mostram-se normais ou com achados inexpressivos. Os tratamentos convencionais não atenuam as queixas clínicas, que se tornam cada vez mais intensas. Atestados médicos, afastamentos do trabalho e aposentadorias têm sido decorrências naturais.

A convivência com maus resultados para tratamento de moléstias conhecidas e tidas como benignas e curáveis propiciou a realização de trabalhos médicos voltados ao esclarecimento desse paradoxo.

Helfenstein,<sup>3</sup> em memorável tese de doutorado, em 1997, constatou que num grupo de 103 trabalhadores, na cidade de São Paulo, 70,9% dos casos diagnosticados como LER/DORT preenchiam integralmente os critérios do Colégio Americano de Reumatologia ao diagnóstico de fibromialgia, um quadro sindrômico, sem nexos com atividade laborativa, e independente



de alterações orgânicas. Recomendou-se nesse trabalho melhor atenção da classe médica, dos peritos, dos advogados e dos juízes na apreciação médico forense dos casos.

Oliveira,<sup>4</sup> em 1999, considerou equivocadas as posturas em relação aos DORT, enfatizando que o próprio conceito de que o trabalho repetitivo determina lesões não tem comprovação científica.

Fragiliza-se a credibilidade nas estatísticas então existentes. Exacerbam-se as polêmicas. Mantém-se a perplexidade.

## TUTELA LEGAL

As LER/DORT passaram a receber a mesma tutela das lesões acidentárias a partir de 1987, com o reconhecimento da tenossinovite dos digitadores como doença do trabalho. Com o tempo, as demais tenossinovites passaram a receber esse mesmo tratamento. Frequentemente aparecem referências às tenossinovites e a LER/DORT como sinônimos, o que se constitui em grande equívoco, uma vez que as tenossinovites podem advir de muitas causas não relacionadas ao trabalho.

Diante de manifestações clínicas de dores em membros superiores, impõe-se primeiro o diagnóstico diferencial com as diversas afecções que induzem tais sintomas. Diagnosticada uma tenossinovite, há que se perquirir a sua etiopatogenia, que é muito variada, pondo-se a causa traumática como uma das possibilidades, mas não a única.

O reconhecimento de uma tenossinovite como LER/DORT implica inspeção em local de trabalho para constatação de nexos causais. O Conselho Federal de Medicina regulou essa postura, em 1998, através da Resolução nº 1.488, que, no item II do art. 2º, determina a realização da inspeção de local, entre outros procedimentos.<sup>5</sup>

A indicação de inspeção de local, apesar de interpretada como compromisso do médico perito, aplica-se a qualquer médico assistente que se proponha firmar atestados ou relatórios com estabelecimento de nexos causais.

Ultrapassadas as indagações propedêuticas mencionadas anteriormente, com a constatação de ocorrência de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho, impõe-se ao empregador a obrigação de CAT à Previdência Social. Configurou-se uma doença do trabalho que, equiparada a doença profissional ou a acidente do trabalho, detém todas as suas prerrogativas previdenciárias e legais.

## RESPONSABILIDADE ÉTICA E LEGAL

O acidente do trabalho e a doença profissional ou do trabalho geram à vítima direito “indenizatório” pela Previdência Social. Esse direito é objetivo, portanto independente da comprovação de culpa.

Paralelamente ao direito acidentário, a justiça brasileira passou a admitir direito à indenização cível em situações de comprovada culpa grave patronal no desencadeamento do acidente. A Constituição Federal de 1988 estabeleceu normatização favorável a essa tendência, tornando de direito o que existia de fato, desde que comprovado dolo ou culpa patronal.<sup>6</sup>

A culpabilidade será detectada pela constatação de seus pressupostos básicos, de negligência, imprudência ou imperícia. Recebe especial atenção, como negligência, o descumprimento, mesmo que parcial, das legislações específicas.

O médico do trabalho, com vínculo empregatício ou como prestador terceirizado, responde solidariamente a essa responsabilidade, nos limites de seus deveres, além dos compromissos éticos bem estabelecidos, que podem levá-lo ao conselho da classe.

Tramita na justiça volumosa carga de feitos pleiteando, contra o INSS, extensão de benefícios previdenciários, e, contra os empregadores, indenizações cíveis.

Seguem-se textos legais e éticos, relacionados ao acidente do trabalho.

## CONSTITUIÇÃO FEDERAL

Art. 7 – São direitos dos trabalhadores urbanos e rurais, além de outros que visem à melhoria de sua condição social:

XXVIII – Seguro contra acidentes do trabalho, a cargo do empregador, sem excluir a indenização a que está obrigado, quando incorrer em dolo ou culpa.

Art. 5 – Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no país a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:

– são invioláveis a intimidade, a vida privada, a honra e a imagem das pessoas, assegurado o direito à indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação.<sup>6</sup>

## LEI Nº 8.213/91 (RBPS)

Art. 19 – Acidente do trabalho é o que ocorre pelo exercício do trabalho a serviço da empresa ou pelo exercício do trabalho dos segurados referidos no inciso VII do artigo 11 desta Lei, provocando lesão corporal ou perturbação funcional que cause a morte, a perda ou redução, permanente ou temporária, da capacidade para o trabalho.

§ 1º – A empresa é responsável pela adoção e uso de medidas coletivas e individuais de proteção e segurança da saúde do trabalhador.

§ 2º – Constitui contravenção penal, punível com multa, deixar a empresa de cumprir as normas de segurança e higiene do trabalho.

§ 3º – É dever da empresa prestar informações pormenorizadas sobre os riscos da operação a executar e do produto a manipular.

§ 4º – O Ministério do Trabalho e da Previdência Social fiscalizará e os sindicatos e entidades representativas de classe acompanharão o fiel cumprimento do disposto nos parágrafos anteriores, conforme dispuser o Regulamento.

Art. 20 – Consideram-se acidentes do trabalho, nos termos do artigo anterior, as seguintes entidades mórbidas:

I – doença profissional, assim entendida a produzida ou desencadeada pelo exercício do trabalho peculiar a determinada atividade e constante da respectiva relação



elaborada pelo Ministério do Trabalho e da Previdência Social;

II – doença do trabalho, assim entendida a adquirida ou desencadeada em função de condições especiais em que o trabalho é realizado e com ele se relacione diretamente, constante da relação mencionada no inciso I.

§ 1º – Não são consideradas como doença do trabalho:

- a) a doença degenerativa;
- b) a inerente a grupo etário;
- c) a que não produza incapacidade laborativa;
- d) a doença endêmica adquirida por segurado habitante de região em que ela se desenvolva, salvo comprovação de que é resultante de exposição ou contato direto determinado pela natureza do trabalho.

§ 2º – Em caso excepcional, constatando-se que a doença não incluída na relação prevista nos incisos I e II deste artigo resultou das condições especiais em que o trabalho é executado e com ele se relaciona diretamente, a Previdência Social deve considerá-la acidente do trabalho.<sup>7</sup>

### LEI Nº 11.430, DE 2006 (CRIA O CHAMADO NEXO TÉCNICO EPIDEMIOLÓGICO)

Art. 21-A – A perícia médica do INSS considerará caracterizada a natureza acidentária da incapacidade quando constatar ocorrência de nexo técnico epidemiológico entre o trabalho e o agravo, decorrente da relação entre a atividade da empresa e a entidade mórbida motivadora da incapacidade elencada na Classificação Internacional de Doenças – CID, em conformidade com o que dispuser o regulamento.

§ 1º – A perícia médica do INSS deixará de aplicar o disposto neste artigo quando demonstrada a inexistência do nexo de que trata o *caput* deste artigo.

§ 2º – A empresa poderá requerer a não-aplicação do nexo técnico epidemiológico, de cuja decisão caberá recurso com efeito suspensivo, da empresa ou do segurado, ao Conselho de Recursos da Previdência Social.

Art. 22

§ 5º – A multa de que trata este artigo não se aplica na hipótese do *caput* do art. 21-A. (NR).<sup>2</sup>

### CONSOLIDAÇÃO DAS LEIS DO TRABALHO (DECRETO-LEI Nº 5.452/43)

Art. 2º – Considera-se empregador a empresa, individual ou coletiva, que, assumindo os riscos da atividade econômica, admite, assalaria e dirige a prestação pessoal de serviço.<sup>8</sup>

### NORMAS REGULAMENTADORAS

#### Disposições gerais

As Normas Regulamentadoras (NR),<sup>9</sup> relativas à segurança e medicina do trabalho, são de observância obrigatória pelas empresas privadas e públicas e pelos órgãos públicos da administração direta e indireta, bem como pelos órgãos dos Poderes Legislativo e Judiciário, que possuam empregados regidos pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT).<sup>8</sup>

### CÓDIGO CIVIL BRASILEIRO

Art. 186 – Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito.

Art. 927 – Aquele que, por ato ilícito (arts. 186 e 187), causar dano a outrem, fica obrigado a repará-lo.

Art. 389 – Não cumprida a obrigação, responde o devedor por perdas e danos, mais juros e atualização monetária segundo índices oficiais regularmente estabelecidos, e honorários de advogado.

Art. 932 – São também responsáveis pela reparação civil:

III – o empregador ou comitente, por seus empregados, serviçais e prepostos, no exercício do trabalho que lhes competir, ou em razão dele.

Art. 934 – Aquele que ressarcir o dano causado por outrem pode reaver o que houver pago daquele por quem pagou, salvo se o causador do dano for descendente seu, absoluta ou relativamente incapaz.

Art. 935 – A responsabilidade civil é independente da criminal, não se podendo questionar mais sobre a existência do fato, ou sobre quem seja o seu autor, quando estas questões se acharem decididas no juízo criminal.<sup>10</sup>

### Código Penal Brasileiro

CAPÍTULO II – Das Lesões Corporais.

Art. 129 – Ofender a integridade corporal ou a saúde de outrem:

§ 6º – Se a lesão é culposa:

Pena – detenção, de 2 (dois) meses a 1 (um) ano.

CAPÍTULO III – Da Periclitación da Vida e da Saúde.

Art. 132 (Perigo para a vida ou saúde de outrem) – Expor a vida ou a saúde de outrem a perigo direto e iminente:

Pena – detenção, de 3 (três) meses a 1 (um) ano, se o fato não constitui crime mais grave.<sup>11</sup>

### CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA

#### Princípios Fundamentais

XII – O médico empenhar-se-á pela melhor adequação do trabalho ao ser humano, pela eliminação e pelo controle dos riscos à saúde inerentes às atividades laborais.

#### Responsabilidade profissional

Art. 12. Deixar de esclarecer o trabalhador sobre as condições de trabalho que ponham em risco sua saúde, devendo comunicar o fato aos empregadores responsáveis.

Art. 13. Deixar de esclarecer o paciente sobre as determinantes sociais, ambientais ou profissionais de sua doença.<sup>12</sup>

### REPERCUSSÕES JURÍDICAS

A equiparação dos DORT a doenças profissionais gera, mediante a legislação anteriormente estudada, intrincada repercussão jurídica às diversas partes envolvidas, notadamente ao empregado, empregador, médico da empresa, médico assistente, perito e à Previdência Social.



## EMPREGADO

Mediante o diagnóstico de DORT, emergem ao trabalhador inúmeras conjecturas médicas e legais, sobretudo em relação aos tópicos curabilidade, incapacitação,nexo causal, reabilitação e direitos.

### Curabilidade

Muitos dos DORT têm sido frequentemente rotulados como intratáveis. Mesmo casos iniciais, sem nenhuma alteração eletro-neuromiográfica ou de um exame de imagem, têm sido taxados como permanentes.

Na prática diária, em muitos dos casos que envolvam direitos, têm sido constatados inúmeros atestados e relatórios conclusivos pela incurabilidade, incapacidade e até invalidez.

A cura nos distúrbios osteomusculares, relacionados ou não ao trabalho, depende de adequado diagnóstico clínico, com criteriosa análise dos diagnósticos diferenciais. Há que se perscrutar entre todas as afecções que justifiquem dores nos membros superiores, passando, inclusive, pelas causas não orgânicas, sem menosprezar inclusive a hipótese da simulação, eventual na clínica, mas infelizmente frequente nas lides.

Diagnosticando corretamente cada paciente, e tratando especificamente cada moléstia, o resultado clínico tem que acompanhar a estatística da literatura, que classifica essas afecções como benignas e curáveis.

### Incapacitação

Tenossinovite, por qualquer causa, na fase aguda, implica necessidade de repouso; por consequência, impõe incapacidade laborativa total e temporária. Estabelecida a cura, o paciente estará apto a retornar ao trabalho.

Recomenda-se revisão da organização e do posto de trabalho, para fins de se eliminarem de vez eventuais fatores de risco.

Na recidiva da moléstia, com persistência dos sintomas, não justifica apenas reabilitar o trabalhador para outra atividade, substituindo-o por outro profissional sadio. Essa medida pode ocorrer, na evidência de predisposição individual do substituído. Diante da inadequação real do posto de trabalho ou da atividade, deve-se replanejar o setor, com a criação de novo modelo de produção. A simples substituição de um portador de doença produzida por condições do trabalho, sem higienização dos fatores de riscos, antes que ilegal, é imoral.

A invalidez por distúrbios osteomusculares é excepcional, pois, se tratando de alterações localizadas, não se justificam debilidades funcionais generalizadas.

Eventualmente pode ser caracterizada incapacidade laborativa total, na concomitância de outras moléstias que venham impedir a reabilitação profissional.

Silverstein, estudando a incapacitação nos portadores de DORT nos EUA, concluiu estatisticamente que a média de afastamento do trabalho situa-se em 32 dias, significativamente diferente do que ocorre no Brasil.

## NEXO CAUSAL

Para se definir um caso de tenossinovite ou compressão neural como decorrente do trabalho, há que se pesquisar a questão

do nexo causal, uma vez que essas moléstias têm origens multifatoriais.

A Previdência Social adota, para fins de apreciação pericial, o estabelecimento dos nexos administrativo, causal e técnico. O primeiro, de competência do setor burocrático, e os outros, da perícia médica.

- **Nexo administrativo:** é a constatação das formalidades de direito. Cabe ao setor de benefícios do INSS registrar a CAT, conferir e exigir o completo preenchimento de seus campos.
- **Nexo causal:** é a correlação entre a moléstia diagnosticada e o agente desencadeador. Como um mesmo agente desencadeador pode situar-se ou não no trabalho, impõe-se ao perito, como segundo passo, a busca do nexo técnico.
- **Nexo técnico:** é a definição sobre a capacidade de desencadeamento da moléstia pela atividade profissional desenvolvida pelo periciado. É o vínculo entre a afecção e os riscos de sua ocorrência, nas atividades laborativas desempenhadas.

**Tenossinovite é diagnóstico clínico;  
LER/DORT, clínico-ocupacional.**

### Reabilitação

Em quadros recidivantes, em atividades que exijam trabalhos com os grupos musculares do tendão ou tendões afetados, justifica-se a recomendação de desvio de função.

A invalidez é condição excepcional, reservada a casos recidivantes, associados a outras limitações que impeçam a reprofissionalização.

### Direitos

O empregado que recebe um diagnóstico de doença do trabalho ou profissional, e sobretudo, o atestado de invalidez, pode passar a fazer jus aos seguintes direitos:

- Estabilidade no emprego.
- Auxílio-doença acidentário.
- Auxílio-acidente.
- Aposentadoria.
- Indenização cível.
- Seguro de vida.
- Quitação da casa própria.
- Transporte público gratuito.
- Isenção de imposto na aquisição de veículo especial.
- Revisão da aposentadoria para retorno ao trabalho.

## EMPREGADOR

Ao empregador, na qualidade de idealizador da empresa e de titular de sua lucratividade, incumbe responsabilidade de ampla proteção à saúde do trabalhador. No Brasil, acha-se institucionalizado o Seguro de Acidente do Trabalho, custeado pelo empregador e atendido pelo INSS. Esse seguro garante benefícios pecuniários e reabilitação profissional aos trabalhadores acidentados. Existem avançados entendimentos no sentido de sua privatização. A assistência médica aos acidentados, antes também prestada pelo INSS, hoje é prestada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).



O Art. 2º da CLT estabelece expressamente que “Considera-se empregador a empresa, individual ou coletiva, que, assumindo os riscos da atividade econômica, admite, assalaria e dirige a prestação pessoal de serviço”.<sup>8</sup>

Nesse contexto, a atividade empresarial implica necessariamente o cumprimento de toda a legislação e, por consequência, a implantação de adequadas técnicas de prevenção de doenças ocupacionais ou acidentes do trabalho. Os empregadores podem ser responsabilizados criminalmente pelas lesões acidentárias e as doenças profissionais ou do trabalho, quando se comprovar que decorreram de atitudes culposas, como negligências ou imprudências na gestão da segurança do trabalhador.

Na defesa por acusações cíveis ou criminais, constitui fator importante na exclusão da culpa a comprovação do cumprimento oportuno dos seguintes procedimentos:

- Assistência em Segurança e Medicina do Trabalho.
- Programa de Prevenção de Riscos Ambientais.
- Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional.
- Conhecimento e cumprimento das legislações.
- Capacitação de pessoal.
- Vigilância no uso e qualidade dos EPI.
- Documentação dos fatos.

Entendendo o empregado que sua doença do trabalho tenha decorrido de alguma forma de culpa do empregador, pode recorrer ao processo cível indenizatório, em que os advogados tentarão demonstrar a falha patronal, sobretudo nos seguintes itens:

- Instalações ergonomicamente inadequadas.
- Descumprimentos de normas legais.
- Falta ou ineficiência dos equipamentos de proteção.
- Sobrecarga de trabalho.
- Falta de habilitação para a tarefa.
- Desvio de função.

Após argumentação sobre as inadequações físicas ou funcionais que teriam determinado a ocorrência das lesões, formulam pedidos indenizatórios, assim distinguidos:

- Pecúlios por invalidez ou redução da capacidade laborativa.
- Ressarcimentos por dano moral.
- Ressarcimentos por dano estético.
- Despesas com tratamentos.

## MÉDICO DA EMPRESA

Profissional que, além de médico, deve ter formação em Medicina do Trabalho, que em seu mister tem compromisso com a saúde do trabalhador e também com a proteção técnica aos interesses da empresa. Para isso não é recomendável prestação de trabalho a distância, apenas no cumprimento de exames admissionais, periódicos ou demissionais.

O profissional deve ter visão ampla do estabelecimento, com minucioso levantamento dos riscos, através do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA), e implantação do Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO).

Em harmonia com a engenharia, com a enfermagem e com técnicos em segurança do trabalho, deve o médico empreender seus esforços na melhoria das condições ambientais do trabalho, bem como nos métodos de produção.

Todas as proposições devem ser elaboradas por escrito, encaminhadas aos setores competentes, com protocolos e recibos.

Cada setor da empresa deve ficar formalmente responsável pelo que fez ou deixou de fazer. Os documentos com demonstrativos de protocolos adequados prestam-se a direcionamentos das responsabilidades, em lides judiciais.

O Código Penal Brasileiro estabelece em seu artigo 302 que “Expor a vida ou a saúde de outrem a perigo direto e iminente” comina penalidade de detenção, de 3 meses a 1 ano, se o fato não constitui crime mais grave. Os tópicos de Direito Civil já elencados, como textos genéricos, aplicam-se também aos médicos da empresa em caso de transgressão.<sup>11</sup>

O Código de Ética Médica estipula expressamente o compromisso com a saúde do trabalhador, determinando a denúncia de formas de poluição ou deterioração do meio ambiente (Art. 13), adequação do trabalho ao ser humano com eliminação ou controle dos riscos (Art. 12).<sup>12</sup> Determina também o esclarecimento ao trabalhador dos riscos profissionais a que esteja exposto (XII). A Resolução nº 1.488/98 do Conselho Federal de Medicina estabelece a esses profissionais as seguintes posturas:<sup>5</sup>

Art. 3º – Aos médicos que trabalham em empresas, independentemente de sua especialidade, é atribuição:

- I – atuar visando essencialmente à promoção da saúde e à prevenção da doença, conhecendo, para tanto, os processos produtivos e o ambiente de trabalho da empresa;
- II – avaliar as condições de saúde do trabalhador para determinadas funções e/ou ambientes, indicando sua alocação para trabalhos compatíveis com suas condições de saúde, orientando-o, se necessário, no processo de adaptação;
- III – dar conhecimento aos empregadores, trabalhadores, comissões de saúde, CIPAS e representantes sindicais, através de cópias de encaminhamentos, solicitações e outros documentos, dos riscos existentes no ambiente de trabalho, bem como dos outros informes técnicos de que dispuser, desde que resguardado o sigilo profissional;
- IV – promover a emissão de Comunicação de Acidente do Trabalho, ou outro documento que comprove o evento infelizmente, sempre que houver acidente ou moléstia causada pelo trabalho. Essa emissão deve ser feita até mesmo na suspeita de nexo causal da doença com o trabalho. Deve ser fornecida cópia dessa documentação ao trabalhador;
- V – notificar, formalmente, o órgão público competente quando houver suspeita ou comprovação de transtornos da saúde atribuíveis ao trabalho, bem como recomendar ao empregador a adoção dos procedimentos cabíveis, independentemente da necessidade de afastar o empregado do trabalho.

Art. 4º – São deveres dos médicos de empresa que prestam assistência médica ao trabalhador, independentemente de sua especialidade:

- I – atuar junto à empresa para eliminar ou atenuar a nocividade dos processos de produção e organização do trabalho, sempre que haja risco de agressão à saúde;
- II – promover o acesso ao trabalho de portadores de afecções e deficiências para o trabalho, desde que este não as agrave ou ponha em risco sua vida;
- III – opor-se a qualquer ato discriminatório impeditivo do acesso ou permanência da gestante no trabalho, preservando-a,



e ao feto, de possíveis agravos ou riscos decorrentes de suas funções, tarefas e condições ambientais.

Art. 5º – Os médicos do trabalho (como tais reconhecidos por lei), especialmente aqueles que atuem em empresa como contratados, assessores ou consultores em saúde do trabalhador, serão responsabilizados por atos que concorram para agravos à saúde dessa clientela conjuntamente com os outros médicos que atuem na empresa e que estejam sob sua supervisão nos procedimentos que envolvam a saúde do trabalhador, especialmente com relação à ação coletiva de promoção e proteção à sua saúde.

Art. 12 – O médico de empresa, o médico responsável por qualquer Programa de Controle de Saúde Ocupacional de Empresas e o médico participante do Serviço Especializado em Segurança e Medicina do Trabalho não podem ser peritos judiciais, securitários ou previdenciários, nos casos que envolvam a firma contratante e/ou seus assistidos (atuais ou passados).

### MÉDICO ASSISTENTE

Na condição de prestador de serviços de saúde, tem responsabilidades no diagnóstico, tratamento, formalização documental (elaboração de prontuários, relatórios, atestados) e orientações gerais ao trabalhador.

Para esses profissionais, a Resolução nº 1.488/98 do CFM estabelece:<sup>5</sup>

Art. 1º – Aos médicos que prestam assistência médica ao trabalhador, independentemente de sua especialidade ou local em que atuem, cabe:

- I – assistir ao trabalhador, elaborar seu prontuário médico e fazer todos os encaminhamentos devidos;
- II – fornecer atestados e pareceres para o afastamento do trabalho sempre que necessário, considerando que o repouso, o acesso a terapias ou o afastamento de determinados agentes agressivos faz parte do tratamento;
- III – fornecer laudos, pareceres e relatórios de exame médico e dar encaminhamento, sempre que necessário, para benefício do paciente e dentro dos preceitos éticos, quanto aos dados de diagnóstico, prognóstico e tempo previsto de tratamento. Quando requerido pelo paciente, deve o médico pôr à sua disposição tudo o que se refira ao seu atendimento, em especial cópia dos exames e prontuário médico.

Art. 2º – Para o estabelecimento do nexo causal entre os transtornos de saúde e as atividades do trabalhador, além do exame clínico (físico e mental) e os exames complementares, quando necessários, deve o médico considerar:

- I – a história clínica e ocupacional, decisiva em qualquer diagnóstico e/ou investigação de nexo causal;
- II – o estudo do local de trabalho;
- III – o estudo da organização do trabalho;
- IV – os dados epidemiológicos;
- V – a literatura atualizada;
- VI – a ocorrência de quadro clínico ou subclínico em trabalhador exposto a condições agressivas;
- VII – a identificação de riscos físicos, químicos, biológicos, mecânicos, estressantes e outros;
- VIII – o depoimento e a experiência dos trabalhadores;

IX – os conhecimentos e as práticas de outras disciplinas e de seus profissionais, sejam ou não da área da saúde.

### MÉDICO PERITO

A atividade médico pericial pode ser solicitada judicial ou administrativamente. Judicialmente, existe o trabalho em perícia criminal, praticado nos institutos médico legais, para instrução de inquéritos policiais ou processos penais. Eventualmente, na indisponibilidade de peritos oficiais, a autoridade tem a prerrogativa de nomear o médico particular para funcionar como perito *ad hoc*.

Ainda no âmbito judicial, o médico pode ser requisitado para atuar em perícias cíveis, tanto na Justiça do Trabalho quanto nas ações indenizatórias ou de acidente de trabalho, nas varas cíveis estaduais ou federais.

Nas ações trabalhistas ou nas indenizatórias, além do médico perito oficial, que é aquele indicado pelo juiz, as partes têm a prerrogativa de indicação de profissionais de sua confiança, chamados assistentes técnicos, para acompanhar o vistor oficial.

Na via administrativa, ou extrajudicial, os médicos podem atuar como peritos previdenciários ou como peritos securitários.

Para esses profissionais, a Resolução nº 1.488/98 do CFM estabelece:<sup>5</sup>

Art. 6º – São atribuições e deveres do perito-médico de instituições previdenciárias e seguradoras:

- I – avaliar a capacidade de trabalho do segurado, através do exame clínico, analisando documentos, provas e laudos referentes ao caso;
- II – subsidiar tecnicamente a decisão para a concessão de benefícios;
- III – comunicar, por escrito, o resultado do exame médico-pericial ao periciando, com a devida identificação do perito-médico (CRM, nome e matrícula);
- IV – orientar o periciando para tratamento quando eventualmente não o estiver fazendo e encaminhá-lo para reabilitação, quando necessária;

Art. 7º – Perito-médico judicial é aquele designado pela autoridade judicial, assistindo-a naquilo que a lei determina.

Art. 8º – Assistente técnico é o médico que assiste as partes em litígio.

Art. 9º – Em ações judiciais, o prontuário médico, exames complementares ou outros documentos poderão ser liberados por autorização expressa do próprio assistido.

Art. 10 – São atribuições e deveres do perito-médico judicial e assistentes técnicos:

- I – examinar clinicamente o trabalhador e solicitar os exames complementares necessários;
- II – o perito-médico judicial e assistentes técnicos, ao vistoriarem o local de trabalho, devem fazer-se acompanhar, se possível, pelo próprio trabalhador que está sendo objeto da perícia, para melhor conhecimento do seu ambiente de trabalho e função;
- III – estabelecer o nexo causal, considerando o exposto no artigo 4º e incisos.

Art. 11 – Deve o perito-médico judicial fornecer cópia de todos os documentos disponíveis para que os assistentes técnicos elaborem seus pareceres. Caso o perito-médico judicial



necessite vistoriar a empresa (locais de trabalho e documentos sob sua guarda), ele deverá informar oficialmente o fato, com a devida antecedência, aos assistentes técnicos das partes (ano, mês, dia e hora da perícia).

## PREVIDÊNCIA SOCIAL

A própria Previdência Social, na Norma Técnica sobre DORT, após ligeira exposição de motivos, estabelece posturas administrativas, que se seguem:<sup>13</sup>

“Considerando a necessidade de atender prontamente à concessão de benefício por incapacidade laborativa, quando justa, e à necessária preocupação com os aspectos preventivos, o INSS deverá:

- a) capacitar e conscientizar a perícia médica para o estabelecimento de critérios uniformes para reconhecimento de doenças ocupacionais e avaliação das incapacidades laborativas;
- b) agilizar as medidas necessárias para recuperação e/ou reabilitação profissional nos casos pertinentes, evitando a cronificação das lesões, com ônus desnecessários ao sistema securitário e seus segurados;
- c) reconhecer que um dos principais fatores contributivos para o aparecimento desses quadros é a inadequação do sistema e dos métodos de trabalho, podendo ser decorrentes do descumprimento das determinações contidas na NR-17, NR-9 e NR-7, e fazer gestões para reverter tal situação;
- d) desmistificar os DORT e orientar o segurado e a empresa quanto às suas responsabilidades decorrentes de benefícios indevidos, motivados por fatores extra doença incapacitante, evitando direcionamento para doença incurável;
- e) evitar o ônus decorrente de diagnósticos imprecisos e mal conduzidos que levam à extensão do benefício acidentário para doenças que fogem à natureza desta questão;
- f) exigir o correto preenchimento das documentações encaminhadas para o INSS, especialmente o campo referente às informações médicas do LEM ou relatório médico circunstanciado;
- g) estabelecer gestões para corrigir distorções existentes no fluxo dos encaminhamentos de segurados para o sistema;
- h) garantir o direito a recurso dentro dos prazos legais estabelecidos;
- i) fiscalizar o cumprimento das medidas preventivas recomendadas;
- j) realizar as ações regressivas pertinentes.”

## REFLEXÃO FINAL

Os médicos, assoberbados com a difícil arte das decisões diagnósticas, em face das repercussões na saúde e na vida das pessoas, deparam-se com as moléstias ocupacionais com mais um desafio, além do diagnóstico: a definição do nexos causal.

O perfil forense, ora apresentado, e as vicissitudes do diagnóstico clínico e, especialmente, do diagnóstico ocupacional, impõem enorme responsabilidade aos profissionais envolvidos, os quais, independentemente da condição de médico assistente, médico de empresa, médico perito judicial ou médico perito assistente, devem pautar-se por condutas imparciais e com ampla fundamentação científica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministro de Estado da Previdência Social. Portaria MPAS nº 4.062, de 06 de agosto de 1987. Brasília: D.O.U.; 1987.
2. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 11.430, de 26 de dezembro de 2006. Brasília: D.O.U.; 2006.
3. Helfenstein Jr. M. Prevalência da síndrome da fibromialgia em pacientes diagnosticados como portadores de lesões por esforços repetitivos (LER) [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Unifesp; 1997. p. 184.
4. Oliveira JT. LER: Lesão por esforços repetitivos. Um conceito falho e prejudicial. Arq Neuropsiquiatr. 1999; 57:1.
5. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.488, de 06 março 1998. Brasília: D.O.U.; 1998.
6. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília: D.O.U.; 1988.
7. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991. Dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências. Brasília: D.O.U.; 1991.
8. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943. Aprova a Consolidação das Leis do Trabalho. Brasília: D.O.U.; 1943.
9. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Normas Regulamentadoras de Segurança e Saúde no Trabalho. Disponível em: <http://portal.mte.gov.br/legislacao/normas-regulamentadoras-1.htm>. Acesso em 27 de setembro de 2013.
10. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. Brasília: D.O.U.; 2002.
11. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal Brasileiro. Brasília: D.O.U.; 1940.
12. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1931 de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica. Brasília: D.O.U.; 2010.
13. Brasil. Ministério da Previdência Social. Instituto Nacional do Seguro Social. Norma Técnica sobre Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (DORT). Brasília: INSS; 1988.

### Bibliografia consultada

- Brandimiller PA. Perícia judicial em acidentes e doenças do trabalho. São Paulo: Senac; 1996. p. 306.
- Brasil. Ministério da Previdência Social. Instituto Nacional do Seguro Social. Manual do Médico Perito da Previdência Social. 3. ed. Brasília: MPS; 1993.
- Brasil. Ministério da Previdência Social. Instituto Nacional do Seguro Social. Relatório Anual de Doenças Ocupacionais da Previdência Social. Belo Horizonte: Núcleo de Referência em Doenças Ocupacionais; 1995.
- Bruno A. Crimes contra a pessoa. 5. ed. Rio de Janeiro: Rio; 1979. p. 434.
- Fávero F. Medicina legal. 11. ed. São Paulo: Martins; 1980.
- França GV. Direito médico. 3. ed. São Paulo: Fundo Editorial; 1982. p. 411.
- Jesus DE. Direito Penal. 6. ed. São Paulo: Saraiva; 1980.
- Lima H. Introdução à ciência do direito. 25. ed. Rio de Janeiro: Freitas Bastos; 1977. p. 331.
- Monteiro WB. Curso de direito civil. 19. ed. São Paulo: Saraiva; 1979.
- Moraes IN. Erro médico e a lei. 3. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais; 1995. p. 444.
- Oliveira SG. Proteção jurídica à saúde do trabalhador. 2. ed. São Paulo: LTR, 1998. p. 421.
- Panasco WL. A responsabilidade civil, penal e ética dos médicos. Rio de Janeiro: Forense; 1979. p. 493.
- Rojas N. Medicina legal. 5. ed. Buenos Aires: El Ateneo Editorial; 1953. p. 703.
- Silverstein B. New work-related musculoskeletal epidemics: a review. In: Finnish Institute of Occupational Health. Helsinki; 1994. p. 34-41.



# Doenças degenerativas e metabólicas

CAPÍTULO 17	<b>Osteoartrite</b>	<b>241</b>
CAPÍTULO 18	<b>Artrites microcristalinas</b>	<b>258</b>
CAPÍTULO 19	<b>Doenças osteometabólicas</b>	<b>273</b>
CAPÍTULO 20	<b>Artropatias endócrinas</b>	<b>296</b>







# Osteoartrite

Hilton Seda  
Ricardo Fuller

## INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a condição clínica mais prevalente do sistema articular, e sua prevalência é crescente em virtude do aumento da expectativa de vida da população. É uma das causas mais comuns de absenteísmo ao trabalho, constituindo-se num problema de saúde pública. Embora a OA esteja ligada ao envelhecimento, ela não é considerada uma doença degenerativa, uma vez que existe um aumento considerável do metabolismo celular articular em resposta a uma agressão à cartilagem. O fator determinante do processo osteoartrítico é o desequilíbrio entre degradação e reparação. Nesse sentido, a OA pode ser entendida como uma insuficiência cartilaginosa decorrente de fatores mecânicos, genéticos, hormonais, ósseos, metabólicos, que acarretam uma degradação do tecido cartilaginoso com a consequente remodelação óssea e algum grau de inflamação sinovial. Esse processo cursa muitas vezes silencioso do ponto de vista clínico. É bastante frequente a identificação de sinais radiográficos de OA em indivíduos assintomáticos. Nessa situação, por definição, não se caracteriza o diagnóstico de OA.

Existe uma preocupação crescente para se alcançar a estabilização e mesmo a reversão do dano cartilaginoso. Procedimentos e fármacos capazes de mudar o curso da doença são agora estudados e reavaliados à luz da melhor evidência científica e trazem perspectivas otimistas. Assim, a OA deixa de ser encarada como decorrência natural do envelhecimento e passa a figurar como uma artropatia passível de tratamento.

## EPIDEMIOLOGIA

O envelhecimento populacional já é uma realidade mundial e as estimativas nacionais não são diferentes: em 2050 aproximadamente 18% da nossa população serão constituídos por indivíduos com mais de 65 anos e com uma expectativa de vida

de 81,3 anos. Assim, a OA, que já é um problema de saúde pública, atingirá cada vez mais indivíduos em nosso país,<sup>1</sup> o que poderá complicar ainda mais os já sobrecarregados sistemas previdenciário e de saúde brasileiros. Alguns dados básicos da epidemiologia da OA estão na Tabela 17.1.

**TABELA 17.1** Epidemiologia da osteoartrite

### A prevalência da osteoartrite aumenta com a idade:

- Pouco comum abaixo dos 40 anos
- Mais frequente após os 60 anos
- Aos 75 anos, 85% das pessoas têm evidência radiográfica ou clínica da doença
- 30% a 50% de pessoas com alteração radiográfica se queixam de dor crônica
- No conjunto, tem preferência feminina, havendo localizações preferenciais por sexo

### No Brasil, a prevalência da osteoartrite é de cerca de 16,19%

### A osteoartrite é responsável por 30% a 40% das consultas em ambulatórios de reumatologia

### Dados da Previdência Social mostram:

- A osteoartrite é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho
- É a segunda doença entre as que justificam auxílio inicial, com 7,5% do total
- É a segunda também em relação ao auxílio-doença (em prorrogação) com 10,5%
- É a quarta a determinar aposentadoria (6,2%)

### São fatores de risco para a osteoartrite:

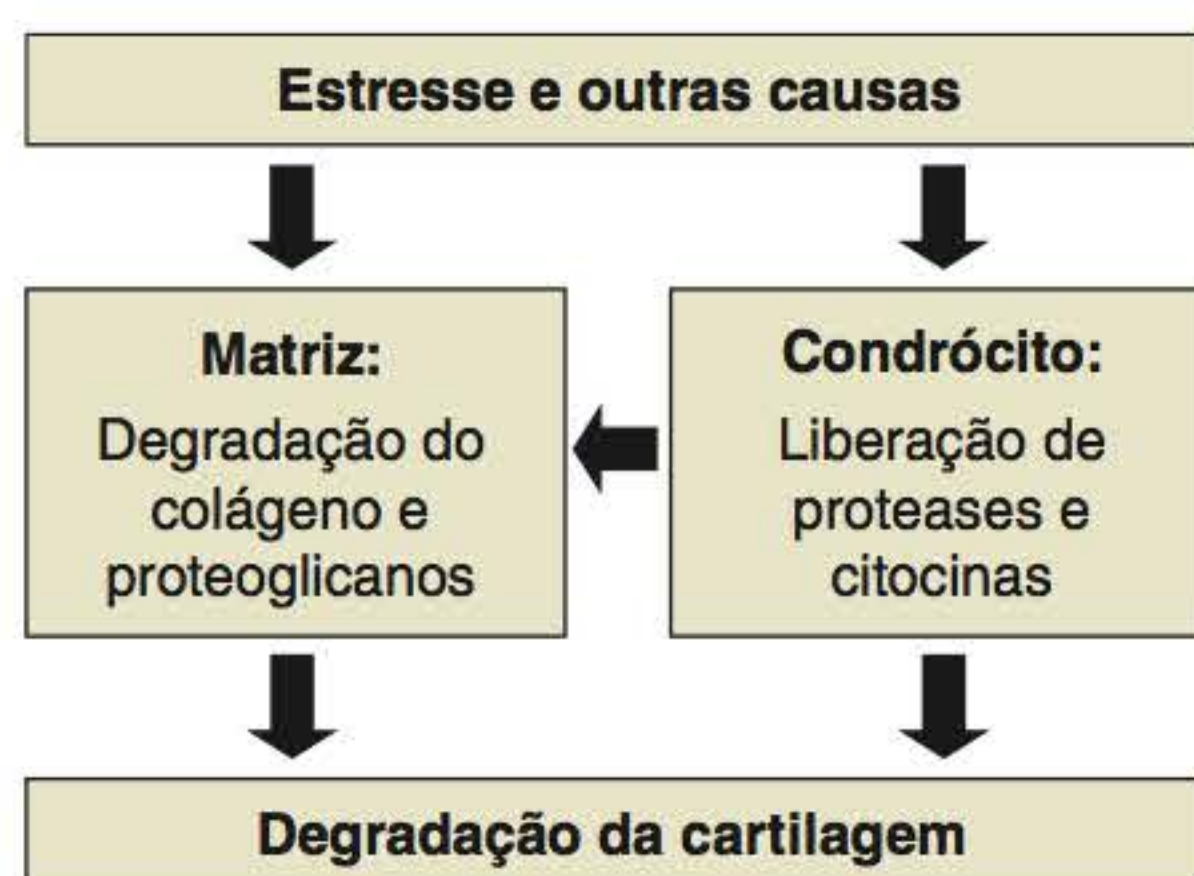
- Idade
- Sexo
- Predisposição genética
- Obesidade
- Estresse mecânico
- Trauma articular
- Doenças congênitas/desenvolvimento de osso e articulação
- Afecção articular inflamatória precedente
- Doenças endocrinometabólicas



## ETIOPATOGENIA

Clínica e experimentalmente tem sido demonstrado que as OA não resultam de causa única, mas de um conjunto de causas, configurando verdadeira constelação etiológica.<sup>2-5</sup> As OA secundárias são a maior prova disso, permitindo supor que formas ditas idiopáticas também possam ter diferentes agentes causais.

É possível classificar as OA secundárias de diferentes maneiras, justificando-se até uma tentativa de sistematizá-las etiopatogenicamente. Como se verifica na Tabela 17.2, as OA secundárias podem se iniciar a partir da própria cartilagem (alterações estruturais do tecido de origem genética), da membrana sinovial ou sinóvia (artrite reumatoide e doenças similares) ou do osso subcondral (doença de Paget e osteopetrose), o que permite imaginar que as OA idiopáticas também poderiam se originar de qualquer uma dessas estruturas, por alterações ou mecanismos ainda não identificados. Como sinóvia, osso subcondral e cartilagem estão intimamente relacionados, estrutural e funcionalmente, alterações em qualquer um desses tecidos podem influenciar os demais. Sinovites podem atuar sobre a cartilagem, erodindo-a através de mecanismo enzimático ou de crescimento hiperplásico invasivo. Como o osso subcondral participa também – devido à sua consistência semelhante à de madeira macia – da absorção de choques, seu enrijecimento pode fazê-lo perder sua competência funcional e, assim, impedir que participe do mecanismo de proteção à cartilagem, facilitando sua degeneração. Estudos atuais sugerem, apesar de o osso poder mostrar resposta metabólica precoce, que os condrócitos desempenham papel mais importante na iniciação do processo. Modernamente, vem sendo avaliada a participação de osteoblastos e quimiocinas (uma família de citocinas com funções fisiológicas significativas) na patogenia da OA. Quando a OA se inicia na própria cartilagem, a alteração básica pode estar na matriz colágena e de proteoglicanos ou nos condrócitos (Figuras 17.1 e 17.2). Já foram identificadas formas precoces de OA generalizada associadas ao gene codificado do procolágeno II (COL2A1) no cromossomo 12, havendo substituição da arginina por cisteína, aminoácido não encontrado no colágeno humano tipo II, mas há poucas evidências de que formas comuns de OA dependam de mutações colágenas. O desarranjo da rede colágena repercute nos proteoglicanos e vice-versa em virtude da íntima correlação funcional entre esses componentes da matriz extracelular. Os condrócitos são a maior fonte de enzimas degradadoras na OA, liberando metaloproteinases (colagenase, estromelisin,



**FIGURA 17.1** Fisiopatologia da osteoartrite.

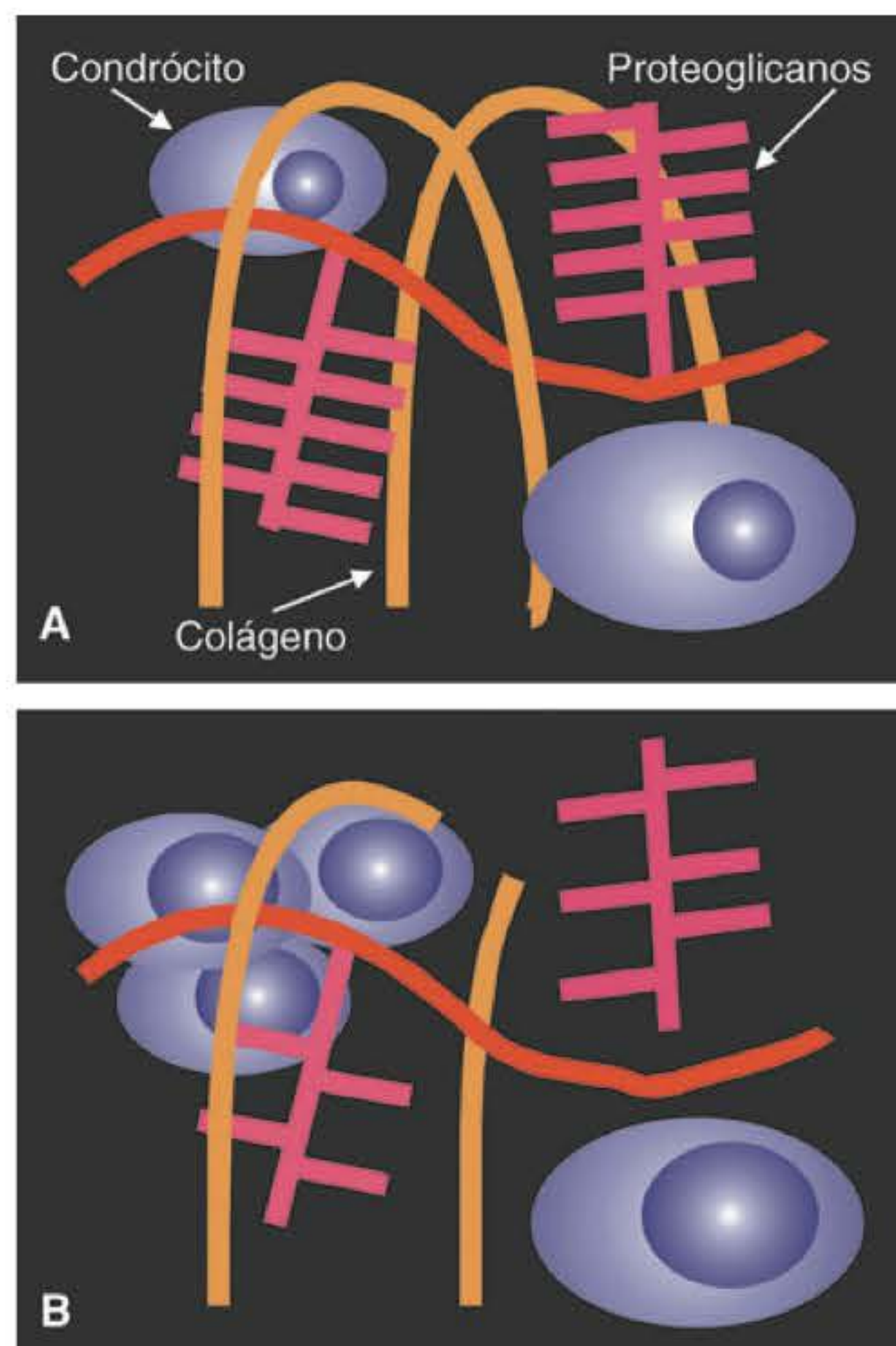
**TABELA 17.2** Classificação etiopatogênica das osteoartrites secundárias

### Osteoartrites secundárias à desorganização da estrutura cartilaginosa

- Alterações estruturais de origem genética. P. ex.: condrodisplasias
- Acúmulo de produtos bioquímicos ou sanguíneos (de origem hereditária ou não). P. ex.: ocronose, hemocromatose, doença de Wilson, hemofilia
- Alterações decorrentes de distúrbios endocrinometabólicos. P. ex.: diabetes, acromegalia, doença de Kashin-Beck
- Ação enzimática resultante da presença de cristais. P. ex.: gota, condrocalcinose, doença por fosfato básico de cálcio
- Ação enzimática ou imunológica resultante de sinovite inespecífica. P. ex.: sinovite traumática, sinovite por corpo estranho, sinovite imunológica
- Invasão por sinovite hiperplásica. P. ex.: artrite reumatoide e doenças semelhantes
- Ação mecânica aguda ou crônica. P. ex.: trauma agudo com e sem fratura, doença de Charcot, trauma postural, trauma ocupacional

### Osteoartrites secundárias à desorganização da estrutura óssea ou alteração do alinhamento articular

- Remodelagem acelerada ou aumento da densidade do osso subcondral. P. ex.: doença de Paget, osteopetrose, trauma
- Necrose óssea P. ex.: necroses assépticas
- Defeitos do desenvolvimento ou abiotróficos com graus variáveis de herança. P. ex.: displasia congênita do quadril, deslizamento da epífise da cabeça femoral, alterações da cabeça femoral e das relações do colo femoral



**FIGURA 17.2** Fisiopatologia da osteoartrite: matriz normal, com condrócitos, proteoglicanos e colágeno (A); ruptura na rede de proteoglicanos e colágeno e proliferação dos condrócitos (B).



gelatinase), serinoproteases e tiolproteases, substâncias muito atuantes no catabolismo da cartilagem. A homeostase da cartilagem se estabelece pelo equilíbrio entre agentes que atuam no seu anabolismo e catabolismo. Um desequilíbrio entre eles, com predominância dos agentes catabólicos, precipita a degeneração cartilaginosa (Tabela 17.3). A interleucina 1 (IL-1), principalmente, mas também a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF), desempenha papel muito importante na liberação das proteases. Fatores de crescimento contrabalançam o efeito das citocinas mediante o estímulo da síntese dos componentes da matriz ou de inibidores das enzimas degradadoras. Entre os fatores de crescimento com ação na cartilagem estão o fator de crescimento fibroblástico (FGF), o fator de

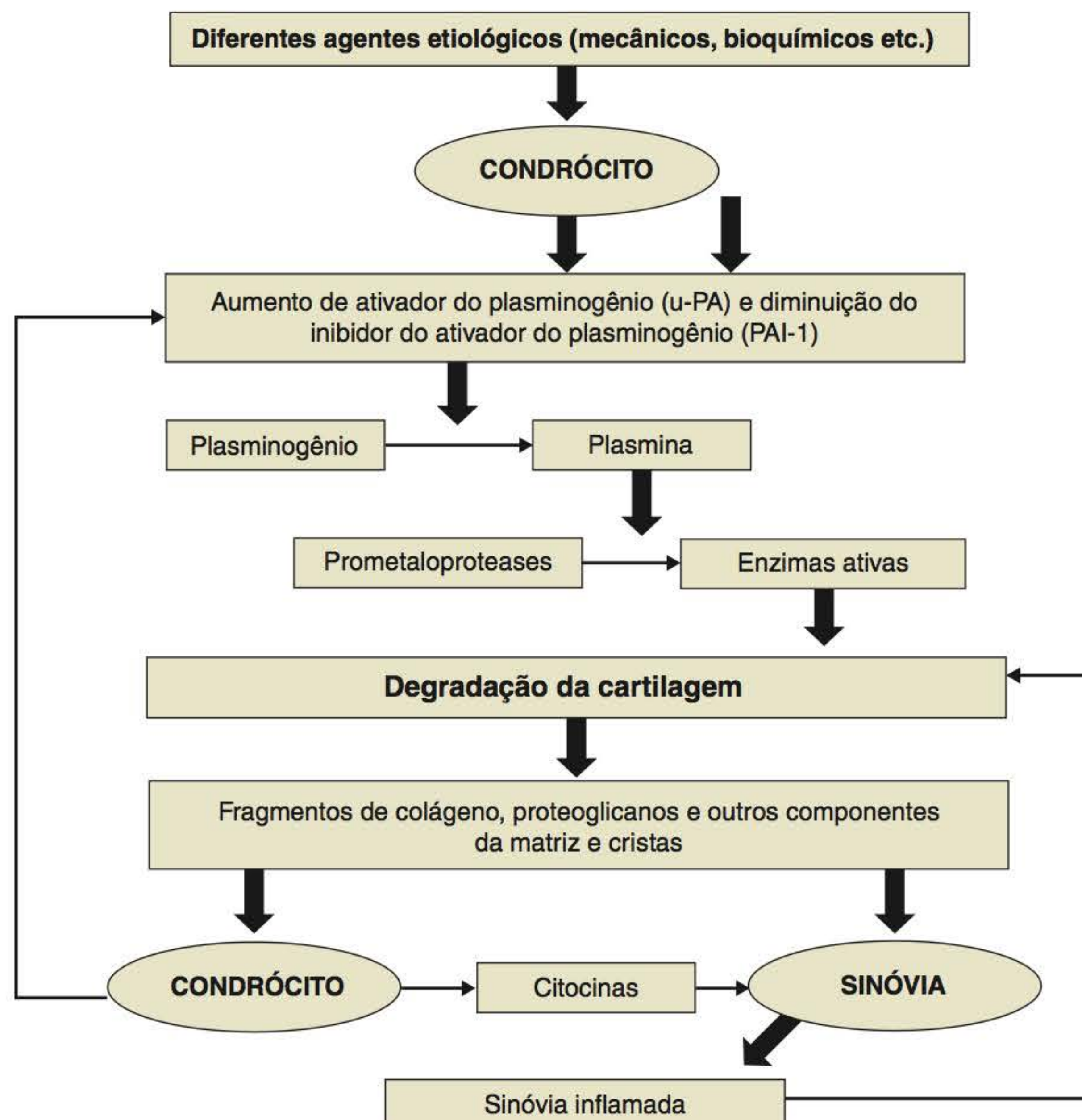
crescimento transformador (TGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). O inibidor tecidual da metaloproteínase (TIMP) e o inibidor da atividade de plasminogênio (PAI-1) são os mais importantes inibidores da ação das metaloproteases, mas há também inibidores naturais de IL-1 e a participação de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-13). A plasmina é responsável, em parte, pela ativação de collagenase e estromelisin. Observa-se que há, na OA, um aumento do ativador de plasminogênio (u-PA) e uma diminuição do nível do PAI-1, o que faz que a plasmina aumente.

Ultimamente vem sendo salientada a contribuição do óxido nítrico (NO) – que é produzido, em grandes quantidades, por condrócitos ativados por citocinas – na patogenia da OA. O NO exerce vários efeitos catabólicos: inibe a síntese de colágeno e proteoglicanos, ativa metaloproteases, inativa o TIMP, diminui a expressão do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), inibe a proliferação de condrócitos, interfere na sinalização de integrinas e induz a apoptose de condrócitos *in vitro*. A apoptose (morte celular programada) também tem sido implicada na OA, pois, como na cartilagem não há fagócitos mononucleares para remover os remanescentes das células mortas, isto pode afetar a estrutura da matriz e a função dos condrócitos viáveis. A apoptose correlaciona-se, positivamente, com a gravidade da destruição cartilaginosa.

A Figura 17.3 estabelece um possível esquema simplificado da etiopatogenia das OA, no qual se percebe a existência de

**TABELA 17.3** Resposta catabólica do condrócito

Diminuem	Aumentam
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntese de colágenos tipos II e IX</li> <li>Síntese de proteoglicanos (fase final)</li> <li>Proliferação celular (fase final)</li> <li>Síntese de inibidor tecidual do plasminogênio (TIMP)</li> <li>Síntese do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntese de plasmina</li> <li>Síntese de metaloproteases</li> <li>Colágenos tipos I, III, VI e X</li> <li>Ciclo-oxigenase-2 e prostaglandina E2</li> <li>Óxido nítrico sintetase indutível e óxido nítrico</li> <li>Apoptose</li> </ul>



**FIGURA 17.3** Mediadores da degradação da cartilagem.



um círculo vicioso capaz de perpetuar a afecção e agravá-la progressivamente pela chegada à membrana sinovial de fragmentos de colágeno, proteoglicanos e cristais contidos no líquido sinovial depois de estabelecida a degradação cartilaginosa. O processo imune não deve desempenhar papel primário importante, mas respostas humorais e celulares às macromoléculas da cartilagem devem atuar na manutenção e gravidade da sinovite.

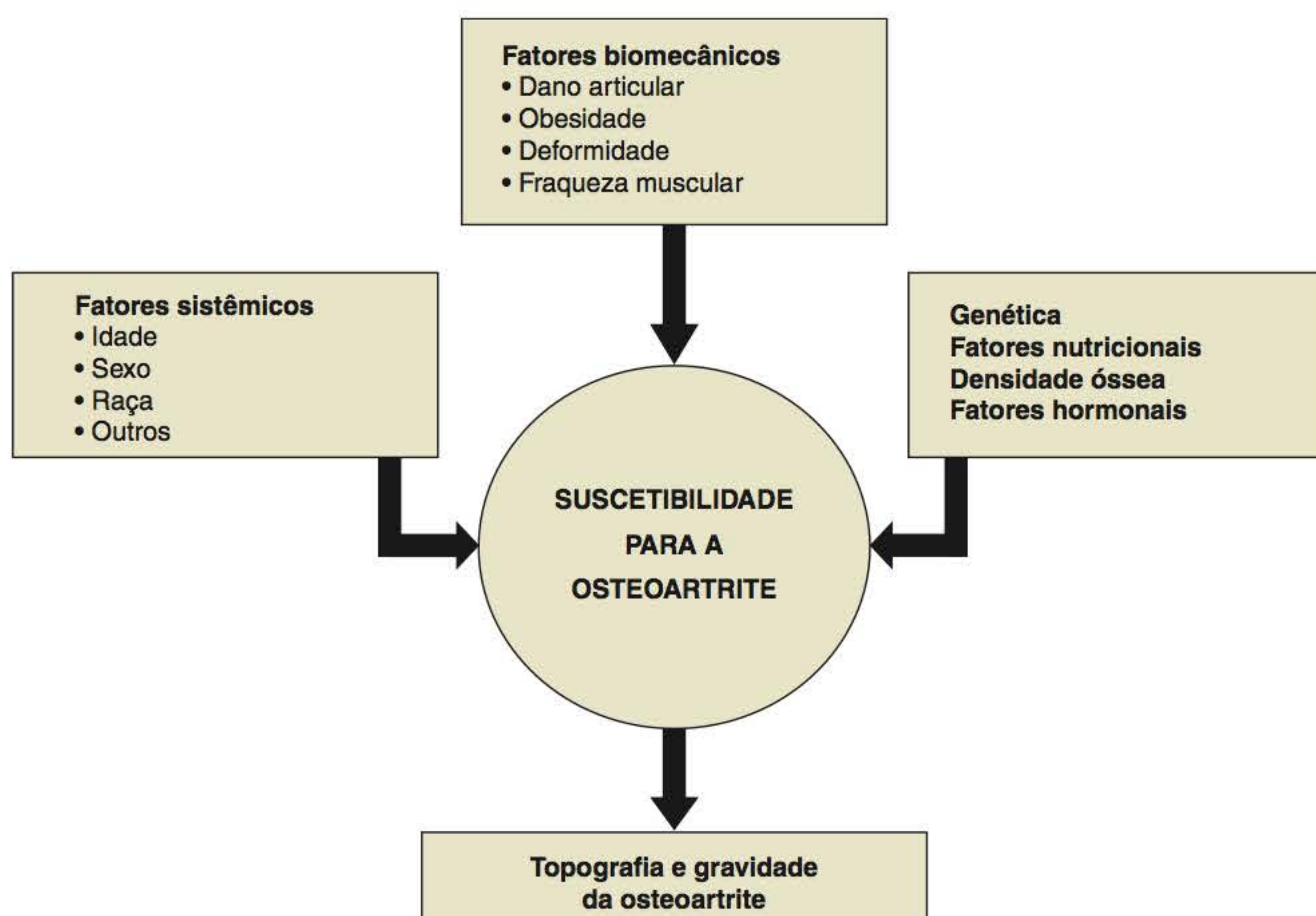
Nas OA idiopáticas, é possível que participem a idade, a hereditariedade, fatores endócrinos e metabólicos, trauma e inflamação. Apesar de não se poder considerar a OA um resultado exclusiva e inevitável da velhice, é indiscutível a participação da idade, já que a doença aumenta gradativamente com o passar dos anos. Fatores genéticos desempenham grande papel no aparecimento da OA. Os parentes de 1º grau têm um aumento de risco de desenvolver a doença 2 a 3 vezes maior. Recentemente demonstrou-se a associação entre nódulos de Heberden isolados com o antígeno leucocitário humano B8 (HLA-B8) e de OA generalizada nodal com o HLA-A1 ou com o haplótipo HLA-A1-B8, além do fenótipo monozigoto alfa-1-antitripsina, apesar de haver divergências quanto a esses achados. A OA nodal também foi associada a dois *loci* do braço curto do cromossomo 2, não tendo sido ainda determinado o gene responsável, apesar de existirem diversos candidatos. Um polimorfismo do gene do receptor de vitamina D (VDR) parece estar associado a aumento de risco de OA do joelho. Igualmente, polimorfismo do gene do receptor de estrógeno à OA generalizada. Fatores endócrinos e metabólicos e alguma forma de trauma ou inflamação ainda não identificados são etiologias suspeitadas, mas não comprovadas, nas OA idiopáticas. Há vários fatores de risco para a OA que podem interagir para a eclosão da doença (Figura 17.4).

## QUADRO CLÍNICO

As OA secundárias são geralmente mono ou oligoarticulares, sendo menos comuns os quadros poliarticulares. As formas idiopáticas são habitualmente poliarticulares e comportam alguns subgrupos: OA generalizada, OA nodal, OA nodal erosiva, condromalacia de patela. Sua incidência é baixa antes dos 40 anos, aumentando progressivamente à medida que a idade avança. Certas localizações são preferencialmente femininas (mãos e joelhos); outras, preferencialmente masculinas (coxofemorais). Coluna cervical e lombar, joelhos, mãos, articulações coxofemorais e pés são frequentemente comprometidos; mais raramente e, em geral, de forma secundária a trauma e outras causas, os punhos, cotovelos, ombros e tornozelos.

As OA, como regra, não apresentam manifestações sistêmicas, nem mesmo quando os quadros são poliarticulares. Sua sintomatologia se instala habitualmente de maneira insidiosa e progride, irregularmente, para mínima ou grave incapacidade, com variações próprias para cada articulação, havendo certa tendência para a bilateralidade no acometimento articular.

A dor é o principal motivo que leva o paciente a procurar ajuda médica; só raramente as deformidades motivam a consulta, como acontece com os nódulos de Heberden, que podem suscitar problemas estéticos. As principais manifestações estão citadas na Tabela 17.4. A etiopatogenia da dor é múltipla,<sup>6</sup> como relacionado na Tabela 17.5. As manifestações radiográficas da OA incluem 3 características básicas:<sup>7</sup> redução do espaço articular; esclerose óssea subcondral; e osteófitos (Figura 17.5). Essas 2 últimas alterações refletem remodelação óssea, um dos aspectos que mais diferenciam a OA das outras artropatias inflamatórias crônicas. Nos casos mais avançados, ocorrem também cistos e erosões ósseas. A correlação anatomorradiográfica está sintetizada nas Tabelas 17.6 e 17.7.



**FIGURA 17.4** Interação dos fatores de risco.



**TABELA 17.4** Sintomas e sinais das osteoartrites

Sintomas	Sinais
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor espontânea (localizada ou irradiada)</li> <li>• Enrijecimento pós-reposou não superior a 30 minutos</li> <li>• Parestesias, disestesias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor e sensibilidade à mobilização, palpação ou manobras</li> <li>• Crepitação palpável, excepcionalmente audível</li> <li>• Espasmo e atrofia da musculatura articular satélite</li> <li>• Limitação da amplitude articular, via de regra sem anquilose</li> <li>• Mau alinhamento articular e defeitos posturais, causais ou consequentes</li> <li>• Alterações da morfologia articular decorrentes da remodelagem</li> <li>• Sinais discretos de inflamação articular, raramente acentuados</li> <li>• Derrame articular, comumente relacionado com trauma ou uso excessivo da junta</li> </ul>

**TABELA 17.5** Causas de dor na osteoartrite

<b>1. Encarceramento de nervo por:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema periarticular</li> <li>• Proliferação óssea</li> <li>• Microfraturas</li> </ul>
<b>2. Reflexo muscular hipertônico induzido e mantido por impulsos próprios e nociceptivos aferentes</b>
<b>3. Imobilização neurogênica reativa da articulação</b>
<b>4. Potencialização psicossomática da dor e hipertonia muscular</b>
<b>5. Excitação mecânica de nociceptores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localização em cápsula, ossos e região perivascular</li> <li>• Localizados nos ligamentos, particularmente nas ênteses, por instabilidade articular</li> </ul>
<b>6. Ativação química de nociceptores da sinovial e regiões periarticulares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por resposta inflamatória e isquemia</li> <li>• Por inflamação neurogênica mediada por neuropeptídeos: substâncias P, K, polipeptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)</li> </ul>

Adaptada de Zimmermann M. Pain mechanisms and mediators in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989; 18(4 Suppl 2):22-9.

**TABELA 17.6** Osteoartrite: correlação anatomorradiográfica

Patologia	Radiografia
Destrução cartilaginosa progressiva, regular ou irregular, com diminuição de sua espessura	Diminuição progressiva da interlinha articular, de modo uniforme ou irregular (pinçamentos radiográficos)
Eburneação do osso subcondral nas áreas de destruição cartilaginosa (marfinização)	Esclerose óssea na zona subcondral
Remodelagem óssea com hiperplasia marginal, formação de osteófitos e irregularidades nas superfícies articulares	Osteófitos. Irregularidade na superfície articular
Rarefação óssea localizada com áreas “císticas”	Pseudocistos. Às vezes vistos antes da redução do espaço articular, evidenciando a destruição cartilaginosa

**TABELA 17.7** Correlação anatomorradiográfica na coluna

Patologia	Radiografia
Desidratação, fissuras e achatamento do disco	Diminuição do espaço intervertebral
Hipertrofia e alargamento das bordas dos corpos vertebrais	Osteofitose marginal Diminuição relativa do equador da vértebra (vértebra em carretel)
Degeneração da lâmina cartilaginosa colocada entre o disco e o corpo vertebral, com fibrilação e eburneação óssea	Esclerose subcondral





**FIGURA 17.5** Raio X do joelho: achados radiográficos básicos: redução do espaço articular (1); osteófitos (2) e esclerose óssea subcondral (3).

## OSTEOARTRITES PERIFÉRICAS

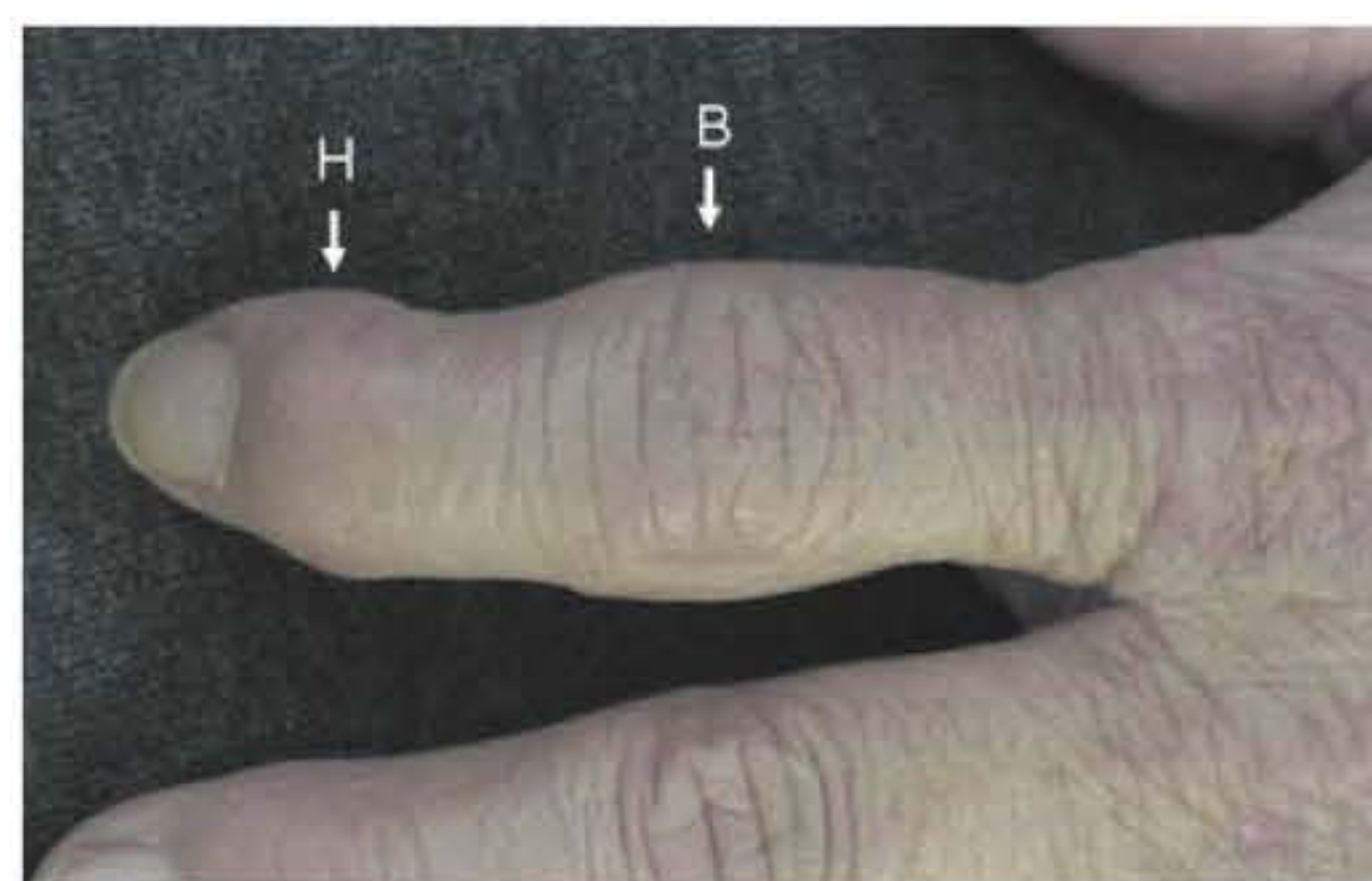
### JOELHOS

A OA do joelho, também chamada de gonartrose, é a localização periférica mais comum e predomina entre os 51 e os 60 anos, sendo mais frequente no sexo feminino. Desalinhamentos da articulação, como joelho valgo e varo, são frequentemente responsáveis pelas formas secundárias. Está amplamente demonstrada a ligação entre gonartrose e obesidade, notadamente nas mulheres. Profissões que exigem flexão prolongada e repetitiva dos joelhos também constituem fator de risco para seu desenvolvimento. São atingidas tanto a articulação femoropatelar (mais precocemente) como a femorotibial (medial ou lateral). Nos casos mais evoluídos, todas estão comprometidas. Os sintomas variam em função da gravidade das lesões: a dor, a princípio, aparece quando a articulação é utilizada mais intensamente; à medida que o processo se agrava, ela surge após pequenos esforços e até mesmo em repouso, sendo característica, muitas vezes, a queixa de dor ao se levantar de uma cadeira, com melhora após alguns passos. O exame físico pode detectar aumento de volume da articulação, atrofia do quadríceps, dor à palpação das interlinhas articulares e à mobilização da patela, que pode estar parcial ou totalmente bloqueada. A crepitação palpável à flexão-extensão é um dos sinais mais característicos. Nos casos mais graves verificam-se limitação da mobilidade articular, calor e derrame. A limitação da extensão do joelho e a bilateralidade do processo são causas significativas de incapacidade.

A condromalacia da patela não é uma entidade específica, pois resulta de diferentes causas, sendo mais comum em jovens do sexo feminino. Há dor relacionada com a patela, agravada por atividades como subir e, principalmente, descer escadas. Pode haver queixa de dor mal definida, que surge após períodos de inatividade com os joelhos em flexão.

### MÃOS

Nas mãos, as OA recebem diferentes nomes, de acordo com sua localização: *nódulos de Heberden*, nas articulações interfalangeanas distais; *nódulos de Bouchard*, nas interfalangeanas proximais (Figura 17.6); e *OA rizomélica* ou *rizartrorse*, na trapeziometacarpiana (ou carpometacarpiana do primeiro dedo) (Figura 17.7). Os nódulos de Heberden raramente são únicos, o que só acontece quando têm origem traumática. Acometem as mulheres em elevada proporção (10:1) e surgem a partir da 5ª década. Os nódulos de Bouchard raramente precedem os de Heberden. A hereditariedade é fator importante no comprometimento das articulações interfalangeanas. Caracterizam-se por hipertrofia óssea lateral e dorsal: o 2º e o 5º dedos são os mais precoce e frequentemente atingidos, geralmente de forma simétrica. Com a evolução, os demais também são comprometidos. Quando há associação a nódulos de Bouchard, as mãos podem apresentar dificuldades funcionais. Às vezes, aparecem e se desenvolvem sem muita dor, mas a regra é que sejam dolorosos, evoluindo de forma lenta e só raramente de maneira mais abrupta. Não são raros os sinais inflamatórios. Às vezes são notadas protrusões císticas sobre os nódulos, contendo grande quantidade de ácido hialurônico, gerando um líquido extremamente viscoso (cistos mucoides). Quando definitivamente formados, os nódulos de Heberden tornam-se frequentemente assintomáticos ou só esporadicamente sintomáticos. Os nódulos de Bouchard também



**FIGURA 17.6** Nódulo de Heberden (H) e Bouchard (B).



**FIGURA 17.7** Osteoartrite da primeira carpo-metacarpiana ou rizartrorse.



podem inflamar-se, levando o observador menos experimentado a confundi-los com artrite reumatoide.

A rizartrose predomina, igualmente, no sexo feminino, aparecendo pela 5ª e 6ª décadas, muitas vezes relacionada a atividades que solicitam repetidamente a articulação, como serviços domésticos ou atividades manuais como tricô ou crochê. Ela dá à mão um aspecto “quadrado” muito peculiar, em virtude da adução e dorsoflexão do primeiro dedo, e pode se tornar incapacitante, pela dificuldade de oponência do polegar e pela dor produzida quando de sua abdução.

Outras localizações osteoartíticas nas articulações das mãos, como metacarpofalangianas, são raras. Quando ocorrem, exigem o afastamento de outras doenças como artropatia por deposição de cristais, hemocromatose, entre outras (Tabela 17.2), na página 4).

A OA erosiva inflamatória tem suas principais alterações localizadas nas mãos e é uma forma com exuberantes sinais inflamatórios. Aparece de forma aguda, dolorosa e simétrica, comprometendo as interfalângianas distais e proximais, e, em alguns raros pacientes, as metacarpofalangianas e intercarpais; algumas vezes, os joelhos, coxofemorais e coluna cervical. Na maioria dos casos, o quadro flogístico desaparece a curto e médio prazos, mas alguns evoluem para poliartropatia inflamatória ou reumatoide. É mais comum no sexo feminino, na meia-idade ou menopausa, com componente familiar frequente, sem ligação conhecida com o sistema HLA. São observadas nas radiografias lesões degenerativas simétricas nas articulações interfalângianas distais e proximais, com erosões epifisárias características e deformidade em asa de gaivota, além de subluxações e, às vezes, anquilose (Figura 17.8). Não há aumento muito significativo da velocidade de sedimentação e os fatores reumatoide e antinuclear não estão presentes. Na patogenia, talvez haja participação de mecanismos imunológicos, participação essa sugerida, entre outras razões, pela associação com síndrome seca (Sjögren) em alguns pacientes.

### COXOFEMORAIS

Também conhecida como coxartrose, até os 50 anos é mais comum no sexo masculino e pode ter, na sua etiologia, uma série

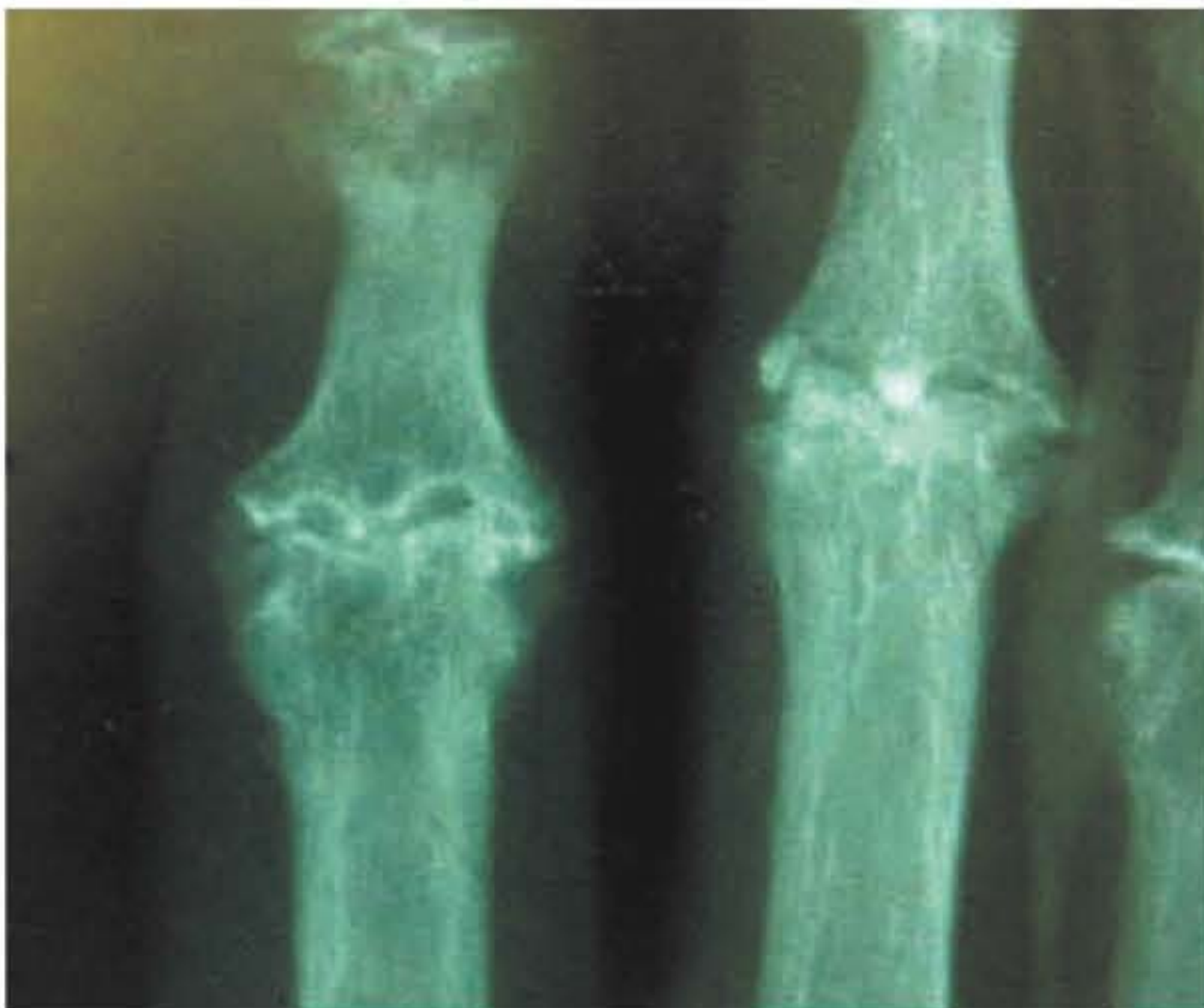
de defeitos congênitos ou adquiridos da articulação, mas as formas idiopáticas são muito frequentes.

A OA do quadril pode ser consequência do impacto femoroacetabular, decorrente de uma imperfeita congruência articular no momento em que a articulação está nos extremos da amplitude do movimento. O impacto pode ocorrer em decorrência do pinçamento e do Came. O pinçamento ocorre quando existe uma expansão da cobertura do acetábulo sobre a cabeça do fêmur, sendo mais frequente em mulheres na 5ª década. O Came advém de uma retificação no contorno da transição cabeça-colo, tornando a cabeça menos esférica e mais elíptica nessa região. Dessa maneira, em graus máximos de flexão, o fêmur impacta contra o acetábulo, sobrecarregando e danificando a cartilagem e o *labrum*. Ocorre mais em homens na 4ª década de vida e está associado a atividades esportivas. Na maior parte dos casos ambos os mecanismos estão presentes.

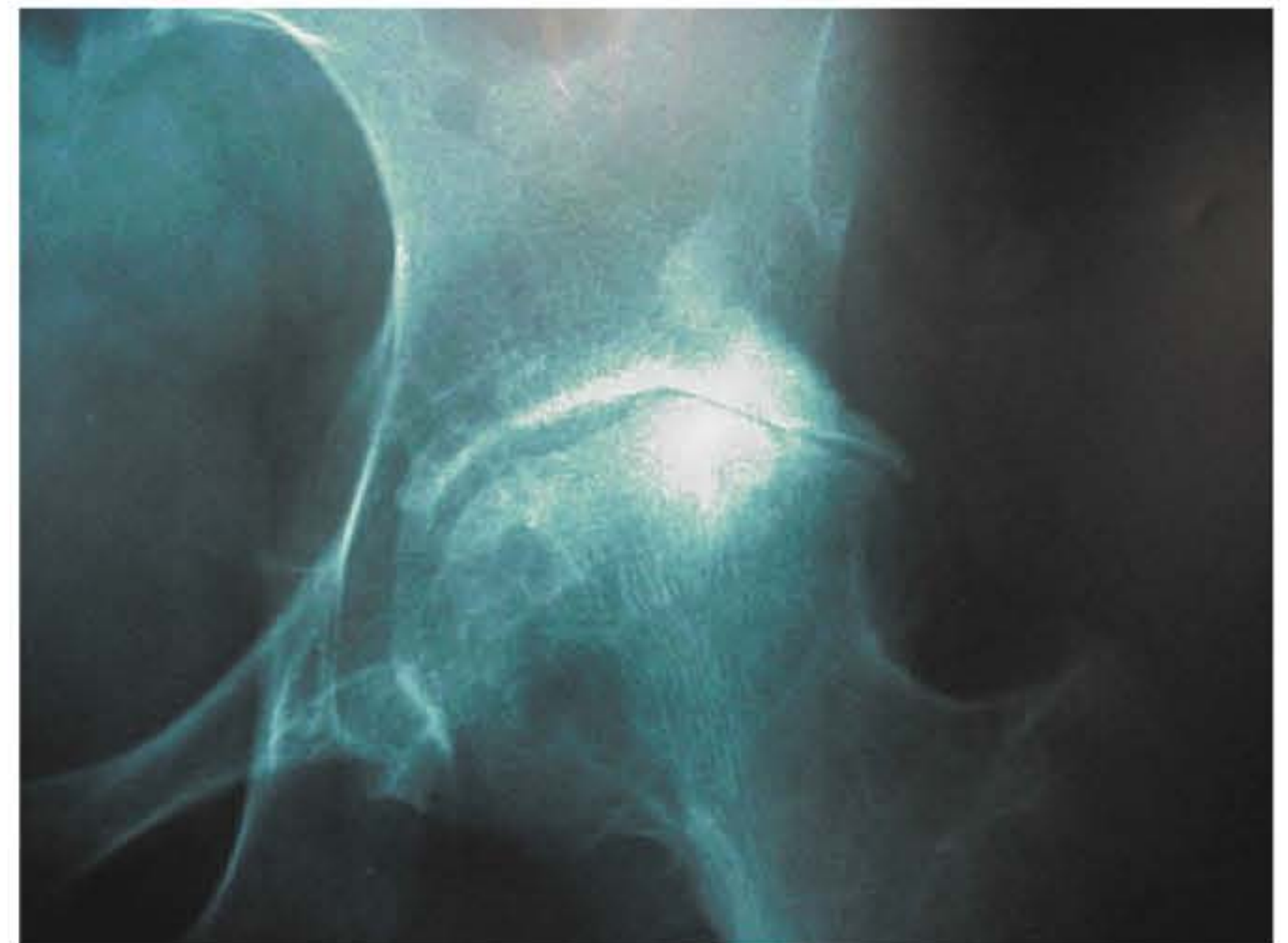
Do ponto de vista radiográfico, a cabeça do fêmur migra em relação ao acetábulo, indicando perda da cartilagem (Figura 17.9). Essa migração pode ocorrer em 3 direções: superior, medial e axial. Para cada um desses padrões identifica-se etiopatogênese específica.

A migração superior ocorre em 78% dos casos de OA de quadril e subdivide-se em superolateral (15% dos casos), superomedial (48% dos casos) e intermediária (15% dos casos). A primeira ocorre principalmente em mulheres, tende a ser assimétrica e associa-se à displasia acetabular. A migração superomedial acomete mais o sexo masculino e torna-se sintomática em indivíduos relativamente jovens. Sua etiologia é desconhecida, porém supõe-se que seja decorrente de pequenos graus de epifisiólise. A migração medial é simétrica e ocorre em 10%-35% dos pacientes, sendo mais comum em mulheres. Alguns autores consideram esse padrão idiopático, enquanto outros sugerem desvios da anatomia acetabular. Essa forma estaria mais comumente associada a nódulos de Heberden. A migração axial é rara e consiste no envolvimento difuso e concêntrico da cabeça do fêmur.

Apesar de a coxartrose radiográfica ser geralmente sintomática, há casos prolongadamente assintomáticos. Os sintomas



**FIGURA 17.8** Osteoartrite nodal erosiva (interfalangeanas proximais).



**FIGURA 17.9** Osteoartrite do quadril.



surgem insidiosamente e a dor pode ser precedida por fadiga do membro inferior e dificuldade na marcha, com passos menos amplos. A dor ao caminhar vai se tornando, gradativamente, a principal queixa, e, mesmo se aliviada pelo repouso, retorna quando da volta às atividades. Subir e descer escadas ou caminhar em superfícies irregulares é particularmente penoso. As contraturas em flexão e em adução levam à claudicação. Podem ocorrer bloqueios bruscos da articulação, durante a marcha, e não é raro que o paciente caminhe inclinando o tronco para o lado afetado, devido à incapacidade do músculo glúteo médio para sustentar a pelve (marcha em Trendelenburg). Como regra, a dor localiza-se nas proximidades da coxo-femoral, mas pode irradiar-se tanto pela face posterior da coxa, lembrando ciatalgia, como por sua face anterior até o joelho, proporcionando o erro diagnóstico de dor oriunda desta última articulação. A lordose compensatória pode desencadear lombalgia, e a dor, com a evolução, pode se tornar permanente, inclusive noturna. O exame físico constata dor, principalmente à rotação interna do quadril, e limitação de movimentos. O paciente pode experimentar um espectro amplo de problemas funcionais, indo da dificuldade para calçar os sapatos ou cruzar as pernas até a impossibilidade de locomoção.

### OUTRAS LOCALIZAÇÕES PERIFÉRICAS

Além de joelhos, mãos e coxofemorais, outras articulações periféricas podem ser comprometidas pela OA, ainda que isso seja bem menos frequente. As *articulações dos ombros* desenvolvem OA com menor frequência, sendo a acromioclavicular mais acometida que a escapuloumeral, que geralmente apresenta OA secundária a anomalias locais, necrose avascular e trauma. O diagnóstico só pode ser firmado por meio de radiografias. A palpação da articulação acromioclavicular, facilitada por sua superficialidade, pode provocar dor, e os movimentos da glenoumeral podem ser dolorosos e limitados. As articulações dos ombros fazem, eventualmente, parte de um quadro de OA generalizada. A *síndrome de Milwaukee* é uma doença degenerativa do ombro com características muito especiais, sobressaindo, para defini-la, a presença de agregados de cristais de fosfato básico de cálcio, colágeno particulado, elevação de colagenase e atividade de proteases no líquido sinovial. Nesta síndrome, o joelho também pode estar envolvido, com padrão de degeneração algo diferente da gonartrose primária, constituindo a síndrome ombro/joelho.

A OA temporomandibular tem como causa mais frequente a má oclusão dentária, revelada pelo assincronismo e desvio da mandíbula à movimentação da boca. A palpação da junta provoca dor, sendo possível, também, por meio dela, perceber-se crepitação. A mastigação às vezes é intensamente dolorosa e limitada em seus movimentos, e a dor pode ser localizada ou irradiada para a mandíbula e região temporoparietal. A ressonância magnética (RM) é a melhor opção para explorar a articulação temporomandibular.

A OA do *cotovelo* praticamente só ocorre sob forma secundária, apesar de haver descrição de casos sem causa aparente. Trabalhadores que se utilizam de máquinas pneumáticas e de trepidação, mineiros de carvão, arremessadores de *baseball* e praticantes de luta livre estão propícios a desenvolvê-la, e entre

suas causas estão também os traumatismos do cotovelo. A dor aparece à movimentação ou palpação da articulação, podendo o comprometimento ser tanto da articulação umeroulnar como da umerorradial, e mais raramente da radioulnar.

As osteoartrites dos pés são mais radiográficas que sintomáticas, e só excepcionalmente os tornozelos são atingidos, geralmente em consequência de trauma com fratura. Do ponto de vista clínico, tem importância a OA da articulação metatarsal-falangiana do primeiro dedo e da talonavicular por serem capazes de tornar a marcha e o uso de sapatos bastante desconfortáveis.

A OA de sacroilíacas – na opinião dos autores – não provoca sintomas, a não ser excepcionalmente. Alguns casos foram descritos com dor na região glútea ou face posterior da coxa e panturrilha, sem lombalgia, em correspondência com OA dessas articulações.

A OA da sínfise púbica pode ser dolorosa, às vezes simulando sintomas de coxartrose.

### OSTEOARTRITE GENERALIZADA IDIOPÁTICA

Caracterizada pelo comprometimento poliarticular, tem possível ligação genética com o HLA-A1 ou com o haplótipo HLA-A1-B8 e com o aumento do fenótipo monozigoto  $\alpha 1$ -antitripsina, nítida preferência feminina de até 10:1 e início na 5ª ou 6ª década. O quadro apresenta tendência para simetria. São encontrados nódulos de Heberden e Bouchard em 85% dos casos, rizartrose, OA vertebral, de joelhos, metatarsal-falangianas do 1º dedo e, menos frequentemente, coxofemorais. A hemossedimentação está discretamente elevada e o fator reumatoide não está presente. Em alguns casos, ocorre confusão diagnóstica com artrite reumatoide de início tardio e curso benigno, pois a biópsia sinovial pode sugerir as fases iniciais dessa doença e as radiografias das mãos, mostrar erosões.

Um subgrupo de OA generalizada idiopática não nodal é mais comum nos homens, com maior comprometimento de coxofemorais do que nas formas nodais.

Na patogenia desta doença discute-se a participação de componente autoimune e de cristais.

### OSTEOARTRITES CENTRAIS

A OA da coluna vertebral instala-se tanto no disco intervertebral, com participação do corpo vertebral, quanto nas articulações apofisárias, preferencialmente entre os 40 e 60 anos. Há predomínio no sexo masculino, quando os casos são analisados globalmente, mas ocorrem variações em função da idade e do segmento atingido. Apesar de a degeneração vertebral não ser, por si mesma, dolorosa, há tendência de as lesões mais graves determinarem mais sintomas.

Na maioria dos casos, a dor é moderada e localizada, mas pode se tornar grave e irradiada quando há compressão de raízes nervosas em seu trajeto interdiscoapofisário, produzindo dores de diferentes padrões, de acordo com o segmento afetado. A dor localizada tem origem ligamentar, capsular ou periosteal, com importante participação do espasmo da musculatura



paravertebral. A dor exacerba-se com os movimentos e frequentemente melhora com o repouso, mas quando há compressões radiculares ela se torna muitas vezes insuportável, qualquer que seja a posição que o paciente assuma na tentativa de aliviá-la.

## COLUNA CERVICAL

Os segmentos C5-C6 e C6-C7 são os mais comprometidos por serem também os mais submetidos ao estresse (Figura 17.10).

A dor é espontânea ou provocada pelos movimentos do pescoço, que, nos casos graves, podem estar limitados ou completamente bloqueados, havendo grande contribuição do espasmo muscular na origem desses sintomas. Variando com a altura da lesão, alguns pontos podem estar especialmente sensíveis à palpação: emergência do nervo de Arnold, auricular, mastoideiano, apofisários e paravertebrais.

A distribuição dos sintomas de origem radicular varia de acordo com a área inervada pela raiz comprometida, podendo ocorrer cefaleias, nalgias, torcicolos, nevralgias cérvico-occipitais (occipitoatlóidiana, atlas-áxis e C2-C3) e dores cervicais e dos membros superiores (C4 a C7), sendo a nevralgia cervicobraquial a mais importante. A precordialgia de origem cervical é um diagnóstico de exclusão, mas não deve ser supervalorizada, por razões óbvias. A luxação atlantoaxial anterior não traumática pode surgir, excepcionalmente, na OA cervical, que compromete as facetas C1 e C2.

Os sintomas de origem vascular configuram a *síndrome de insuficiência vertebrobasilar*, caracterizada por queixas e sinais variáveis, como escurecimento da visão, diplopia, ptose palpebral e vertigem, frequentemente desencadeadas por extensão do pescoço, confusão mental temporária ou perda da consciência, alterações vagas da personalidade, hemiparesias e hemiplegias que poupam a face, disfagia, disartria, cefaleia em casquete, drop-attacks (quedas bruscas sobre os joelhos sem perda da consciência e com rápida recuperação), zumbidos, apitos, hipacusia ou surdez brusca, uni ou bilateral do tipo perceptivo, perturbações vegetativas (sudorese, vômitos, náuseas, bocejo ou soluços, curto período de apneia ou sonolência). Como a aterosclerose é, sem dúvida, a causa mais comum desta síndrome

e ocorre na mesma faixa etária da OA vertebral, é necessário extremo cuidado no diagnóstico diferencial. A síndrome de Barré-Lieou ou *síndrome simpaticocervical posterior* – que tem sido atribuída à irritação do plexo simpático que envolve a artéria vertebral – apresenta sintomas muito semelhantes aos da síndrome de insuficiência vertebrobasilar e pode ser que tenha também origem vascular.

A mielopatia secundária à OA cervical, muito rara, prefere o sexo masculino, a partir de 50 anos. O quadro clínico associa uma síndrome radicular do membro superior a uma síndrome piramidal que pode se instalar de modo agudo, abrupto, em seguida a traumas com chicoteamento do pescoço e gerando, às vezes, situações muito graves, como tetraplegia; ou, insidiosamente, de modo lento, lembrando esclerose lateral amiotrófica, siringomielia e outras doenças neurológicas que devem entrar no diagnóstico diferencial.

A compressão do esôfago e da traqueia gera rouquidão, tosse, discreta dor cervical, irradiando-se para os ouvidos, e disfagia. A disfagia por OA cervical tem sido rara em nossa experiência, dependendo mais da DISH (hiperostose esquelética idiopática difusa) do que propriamente dela.

A contribuição psicogênica no desencadeamento e manutenção dos sintomas cervicais é indiscutível, devendo ser sempre bem avaliada pelo clínico.

## COLUNA TORÁCICA

Apesar de ser o segmento mais precocemente atingido pela OA de coluna, é o que mais raramente produz sintomas. Por isso, antes de lhe atribuir a causa de dores de origem vertebral, deve-se percorrer um adequado diagnóstico diferencial. Convém assinalar que a OA cervical pode produzir dorsalgias altas e nem sempre fáceis de identificar, pela ausência de queixas localizadas no pescoço. A participação da OA das articulações costovertebrais e costotransversais talvez seja mais importante na gênese dos sintomas, devido às suas relações com os nervos intercostais, do que a das osteofitoses, que são predominantemente anteriores. De qualquer forma, alguns quadros de dores interescapulovertébrais ou intercostais e manifestações pseudoviscerais podem, eventualmente, ser provocados por OA vertebral.

## COLUNA LOMBAR

A degeneração discal e a degeneração das pequenas articulações apofisárias estão entre as inúmeras causas que podem provocar lombalgia e lombociatalgia. Do mesmo modo que na coluna cervical, o quadro doloroso varia de acordo com o nível em que se instalam as lesões, sendo que a lombociatalgia característica ocorre quando do comprometimento das raízes L5 (degeneração do segmento L4-L5) ou S1 (degeneração do segmento L5-S1).

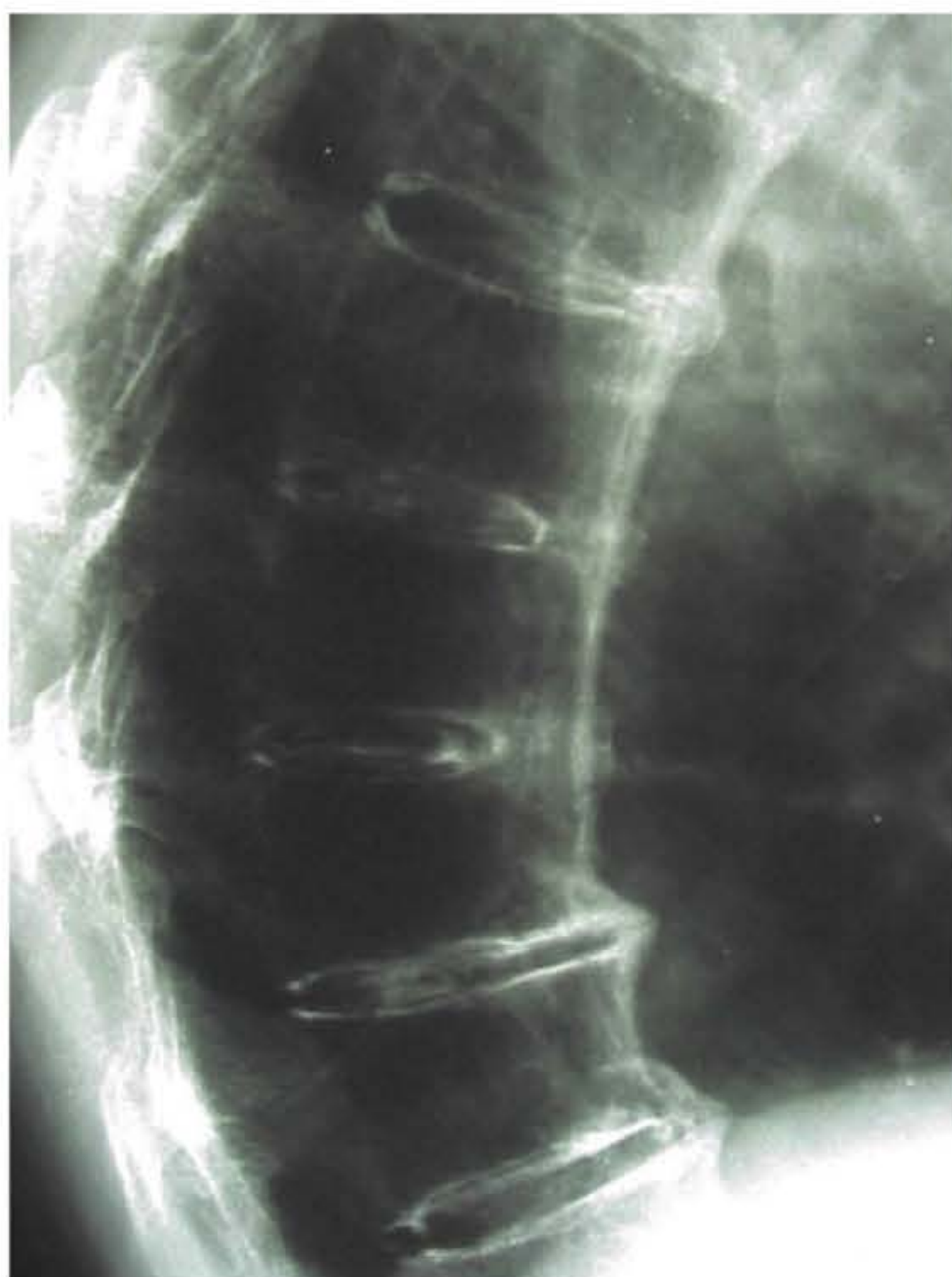
## HIPEROSTOSE SENIL ANQUILOSANTE

A hiperostose senil anquilosante ou DISH (Figura 17.11) vem sendo incluída em um subgrupo de OA, mas nós a consideramos entidade autônoma, pois apresenta peculiaridades que a distinguem e a caracterizam anatômica, histológica e patologicamente. Afetando particularmente homens de meia-idade e



**FIGURA 17.10** Osteoartrite da coluna cervical.





**FIGURA 17.11** DISH na coluna torácica.

idosos, ela se exterioriza basicamente por calcificação e ossificação dos ligamentos da face anterolateral da coluna vertebral, de modo especial à direita do segmento dorsal entre T7 e T11, e pode chegar à anquilose, poupando as articulações sacroilíacas. Envolve também, com frequência, o esqueleto periférico, por meio da ossificação das ênteses, com o aparecimento de proeminências ósseas, esporões, principalmente no olécrano e calcâneo, e calcificações de ligamentos, como o patelar.

A etiologia é desconhecida, não havendo ligação estabelecida com o sistema HLA. Com significativa associação a obesidade, hipertensão arterial, afecção coronariana e diabetes, a hiperostose senil anquilosante nem sempre é sintomática, sendo com frequência um achado radiográfico. Alguns doentes queixam-se de dorsalgia, lombalgia ou dores intercostais ou ciáticas. O comprometimento cervical pode ser causa de cervicalgia e disfagia. Ocorre às vezes limitação de movimentos da coluna, mas nunca a rigidez observada na espondilite anquilosante. No diagnóstico diferencial entram a espondilite anquilosante, a espondilite psoriática e a síndrome de Reiter. Alguns pacientes queixam-se de dores nos ombros, joelhos, coxofemorais, pés, tornozelos e mãos.

### DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Não há como negar o valor das mais recentes técnicas de imagem, mas as radiografias convencionais continuam sendo o método mais simples e adequado para se estabelecer o diagnóstico de OA, determinar sua extensão e gravidade, monitorizar sua progressão e escolher os candidatos à cirurgia reconstrutora. Por

meio de simples radiografias é possível identificar alterações que caracterizam a doença degenerativa e espelham sua anatomia patológica, nas diferentes fases evolutivas.<sup>8,9</sup> Métodos como RM e ultrassonografia (US) podem ter validade no diagnóstico diferencial e na tentativa de identificação de lesões cartilaginosas precoces, visando à atuação profilática. O problema do diagnóstico da OA reside, entretanto, no relacionamento dos dados obtidos pela imagem com os sintomas que o paciente apresenta, pois só pequena parcela dos portadores da doença anatômica desenvolve sintomas, assim mesmo de maneira descontínua, durante o longo tempo de sua progressão. É comum, por exemplo, que pacientes com gonartrose sintam dores, na dependência de adiposidade dolorosa do joelho ou de bursite anserina associada.

**TABELA 17.8** Critério de classificação da osteoartrite de mãos segundo o American College of Rheumatology, 1990

Critério de classificação da osteoartrite de mãos
1. Dor ou rigidez das mãos na maior parte dos dias no último mês
2. Alargamento do tecido duro articular em duas ou mais de 10 articulações selecionadas
3. Edema em duas ou menos articulações metacarpofalangianas
4a. Alargamento do tecido duro em duas ou mais articulações interfalangianas
4b. Deformidade em 2 ou mais de 10 articulações selecionadas
Admite-se a presença de osteoartrite quando estão presentes os itens 1, 2, 3, 4a ou 1, 2, 3, 4b

Nota: A 2ª e a 3ª articulações interfalangianas distais podem ser contadas tanto no item 2 como no 4a. As 10 articulações selecionadas são a 2ª e 3ª interfalangianas distais, a 2ª e 3ª interfalangianas proximais e a 1ª carpometacarpiana de ambas as mãos. Este método de classificação apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 98%.

**TABELA 17.9** Critério de classificação da osteoartrite de joelhos segundo o American College of Rheumatology, 1986

Clínico	Clínico e radiográfico
1. Dor nos joelhos na maior parte dos dias no último mês	1. Dor nos joelhos na maior parte dos dias no último mês
2. Crepitação na movimentação ativa	2. Osteófitos aos raios X
3. Rigidez matinal com duração ≤ 30 minutos	3. Líquido sinovial típico de osteoartrite
4. Idade ≥ 38 anos	4. Idade ≥ 40 anos
5. Alargamento ósseo no exame físico do joelho	5. Rigidez matinal com duração ≤ 30 minutos
	6. Crepitação na movimentação ativa
Admite-se a presença de osteoartrite quando estão presentes os itens: 1, 2, 3, 4 ou 1, 2, 5 ou 1, 4, 5	Admite-se a presença de osteoartrite quando estão presentes os itens: 1, 2, ou 1, 3, 5, 6 ou 1, 4, 5, 6



A bursite trocantérica pode simular, em situações muito especiais, a OA coxofemoral. A OA erosiva inflamatória e a OA generalizada primária podem ser confundidas com artrite reumatoide. Sintomas neurológicos, supostamente secundários a OA de coluna, merecem ser cuidadosamente diferenciados de doenças primárias do sistema nervoso. É importante ter em mente que OA localizadas em articulações que só raramente são sede de lesões degenerativas devem ser minuciosamente investigadas em busca de uma doença causal: é o caso da OA de metacarpofalanges observada em pacientes com hemocromatose.

A contribuição do laboratório para o diagnóstico da OA é praticamente nula, podendo ser útil somente para o diagnóstico diferencial. Não há exames específicos. O líquido sinovial é normalmente classificado como não inflamatório, mas contém frequentemente componentes da matriz cartilaginosa e cristais, podendo mostrar algumas evidências de líquido inflamatório. Teoricamente, o achado precoce de componentes da matriz cartilaginosa no sangue, urina ou líquido sinovial seria revelador de sua degradação, com implicações diagnósticas e terapêuticas importantes, mas até hoje não foi encontrado qualquer marcador biológico específico, apesar da intensa pesquisa que se desenvolveu nesse sentido nos últimos anos.

**TABELA 17.10** Critério de classificação da osteoartrite de quadris segundo o American College of Rheumatology, 1990

Clinico e radiográfico
1. Dor nos quadris na maior parte dos dias no último mês 2. Hemossedimentação $\leq 20$ mm/h 3. Osteófitos femorais e/ou acetabulares aos raios X 4. Redução do espaço articular aos raios X
Admite-se a presença dos osteoartrite quando estão presentes os itens: 1, 2, 3, ou 1, 2, 4 ou 1, 3, 4

**TABELA 17.11** Medicamentos usados no tratamento da osteoartrite

<b>Analgésicos</b>
<b>Anti-inflamatórios não hormonais</b>
<b>Antiartrósicos de ação lenta (principais):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de glicosamina</li> <li>• Sulfato de condroitina</li> <li>• Diacereína</li> <li>• Extratos não saponificados de soja e abacate</li> <li>• Cloroquina</li> <li>• Hidroxiprolina</li> <li>• Bisfosfonatos</li> <li>• S-adenosil metionina</li> <li>• Dioxíciclina</li> <li>• Outros</li> </ul>
<b>Medicação intra-articular:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroides</li> <li>• Ácido hialurônico</li> </ul>
<b>Medicação tópica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflamatórios não hormonais</li> <li>• Capsaicina</li> </ul>

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estipulou critérios de classificação da OA dos joelhos, coxofemorais e mãos (Tabelas 17.8, 17.9 e 17.10). A existência de critérios separados para cada articulação, só reforça a natureza diferenciada da OA segundo a topografia articular. Deve-se ressaltar que a dor é manifestação obrigatória para a caracterização da OA, isto é, indivíduos só com alterações radiográficas não podem ser definidos como doentes.

## TRATAMENTO

O passo inicial para o tratamento da OA é o reconhecimento dos fatores desencadeantes e agravantes presentes, além da identificação adequada das estruturas articulares e periarticulares envolvidas e que efetivamente tenham participação nos sintomas. Num caso secundário à sobrecarga mecânica, por exemplo, a eficácia do tratamento medicamentoso seria muito limitada. Ainda no terreno dos exemplos, a origem da dor pode estar relacionada com condições extra-articulares que acompanham a OA, como tendinopatias ou enfraquecimento e dor muscular, que, se não reconhecidos e tratados de modo específico, resultarão na falência do tratamento.<sup>10,11</sup>

Os objetivos básicos do tratamento da osteoartrose são alívio dos sintomas, recuperação funcional e retardo ou bloqueio da evolução da doença e regeneração dos tecidos lesados.

Há um conjunto de medidas que deve ser seguido, com as variações inerentes a cada localização do processo. Existem inúmeros consensos sobre as diversas modalidades de tratamento da OA<sup>10-17</sup>. O tratamento da OA pode ser dividido em farmacológico e não farmacológico.

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

### Educação e apoio psicológico

Trata-se de etapa fundamental, que não deve ser menosprezada, pois os pacientes com OA que vão a tratamento estão frequentemente deprimidos e podem melhorar em função da atenção que recebem, com o encorajamento e a informação de que sua doença, apesar de não ter cura, pode ser convenientemente controlada. É importante salientar que a evolução da OA é lenta e com longos períodos assintomáticos, permitindo vida de razoável ou boa qualidade. Para uma senhora com nódulos de Heberden, que se supõe padecendo de doença altamente invalidante e progressiva como a artrite reumatoide, o simples esclarecimento sobre a realidade de sua enfermidade é mais importante do que qualquer tratamento medicamentoso. É preciso ganhar tempo, conversando com o paciente e exercitando, assim, a verdadeira arte médica.

### Exercícios e repouso

Um programa equilibrado de repouso e exercício é benéfico para a prevenção e manutenção da integridade articular.<sup>18-20</sup> O repouso raramente tem de ser absoluto: deve ser intercalado com as atividades habituais do paciente e dosado em função



da gravidade do acometimento e da articulação comprometida, sendo particularmente útil para as articulações que suportam peso. Mas, se for exagerado, pode contribuir para danos articular e muscular. Suportes e aparelhos imobilizadores estão indicados para articulações instáveis, e o repouso é um bom adjuvante no alívio da dor. A atividade equilibrada e os exercícios são imprescindíveis para a manutenção e recuperação da amplitude dos movimentos e a prevenção e recomposição das atrofia musculares.

O programa de exercícios deve ser individualizado e progressivo.<sup>18-20</sup> A ocorrência de dor sinaliza a ultrapassagem do nível de tolerância individual. Nessa situação, os exercícios devem ser realizados com menor frequência, duração e grau de dificuldade. Exercícios com excesso de carga ou de impacto, como corrida acelerada, halterofilismo com muita carga, participação em competições, e esportes, como futebol, basquete e vôlei, entre outros, devem ser evitados. A melhor abordagem para controle da dor e melhora funcional e da qualidade de vida é a que combina atividades aeróbicas, exercícios de resistência e educação do paciente. A combinação de exercícios aeróbicos e de resistência com uma dieta de baixas calorias, testada no estudo Addressing Depression And Pain Together (ADAPT), mostrou eficácia superior ao exercício ou dieta isoladamente, indicando a importância da aplicação da terapêutica múltipla nesses pacientes.

### Atividades da vida diária e ocupacionais

Quando se consegue estabelecer relação entre atividades da vida diária e a ocupação e o aparecimento ou agravamento das lesões e/ou sintomas de OA, há que se dar especial atenção ao fato, por ser de importância no controle da doença, não só sintomático, mas também evolutivo. Sabe-se, por exemplo, que o ato de ajoelhar-se ou agachar-se com frequência pode desencadear ou agravar a OA dos joelhos. Independentemente da relação direta, certos aconselhamentos podem ser úteis, com instruções quanto à maneira de sentar, caminhar, carregar objetos pesados etc., de acordo com a localização do processo.

### Proteção articular

A proteção articular e a conservação de energia são um conjunto de orientações que visam: a transferência da carga para articulações maiores; evitar o uso das articulações afetadas; e distribuir os esforços bilateralmente. Seu racional ampara-se no fato da sobrecarga mecânica ter papel importante no desencadeamento e agravamento da OA. Num estudo em nosso meio, observou-se que a dor da OA das mãos estava relacionada com a realização de atividades da vida diária com baixo grau de proteção articular.

### Obesidade e dieta

Dietas com outra finalidade que não o emagrecimento carecem de sentido para a OA. A obesidade apresenta nítida relação tanto no aparecimento quanto na evolução da degeneração da cartilagem do joelho, de modo que é fundamental, nesses casos,

levar o peso do paciente ao nível mais próximo possível do ideal, pois a redução da carga atenua a instabilidade articular e diminui a dor.<sup>21</sup> Para as coxartroses instaladas indicamos também a perda de peso como procedimento válido para diminuir o estresse articular, embora a obesidade tenha importância discutível como fator etiológico de OA nessa localização.

### Órteses

Calçados com solado anti-impacto, bengalas e palmilhas são medidas auxiliares de valia na redução dos sintomas e progressão da OA nas articulações de carga.

Os calçados devem ser flexíveis, estáveis (presos no antepé e no calcanhar – o que exclui sandálias e chinelos sem fixação no calcanhar) e possuir um salto elástico (de borracha) de 2-3 cm para a absorção dos impactos. Saltos maiores provocam aumento da lordose, encurtamento da panturrilha e sobrecarregam o antepé. Palmilhas anti-impacto de sorboplana ou silicone também são bastante eficazes para a redução do impacto.

Segundo alguns autores,<sup>22</sup> a utilização de bengalas depende de um período de 2 meses de adaptação. A bengala reduz em até 60% a carga do quadril afetado, devendo ter um comprimento da apófise estilóide da ulna com o membro superior relaxado ao chão, de modo a assegurar um ângulo de 20 graus entre o antebraço e o braço.

Palmilhas em cunha lateral para o retropé com 6-8 mm de altura promovem diminuição da carga no compartimento medial do joelho varo e diminuem o estiramento dos ligamentos colaterais laterais do mesmo. Demonstrou-se também, num estudo em nosso meio, que palmilhas em cunha medial para o joelho valgo têm eficácia similar.<sup>23</sup> A utilização simultânea de imobilizadores elásticos dos tornozelos melhora a ação dessas palmilhas.

Instabilidade e/ou desalinhamentos laterolaterais da patela podem ser reduzidos com a utilização de fitas adesivas ou joelheiras fenestradas. Nos casos de maior instabilidade, a joelheira com hastes articuladas melhoram a condição da marcha quando os exercícios de fortalecimento forem insuficientes.

### Medicina física

A maioria dos pacientes com OA beneficia-se com a prescrição adequada de agentes físicos que podem ter valor no controle da dor e na manutenção da função articular.<sup>16,17</sup> Trata-se de uma boa alternativa para pacientes com intolerância ou contraindicações formais ao uso de medicamentos, sendo particularmente indicada para casos discretos ou moderados. Um programa bem conduzido de cinesioterapia pode compensar e, eventualmente, corrigir defeitos posturais responsáveis por microtraumas que causam irritação crônica das articulações. Indicamos exercícios para todos os nossos pacientes, em alguma fase de seu tratamento ou de modo permanente, dependendo do caso e de sua evolução. Particularmente úteis quando há instabilidade articular, exercícios simples e métodos fisioterápicos planejados para se fazer em casa muitas vezes são suficientes, evitando os constantes deslocamentos do doente de sua residência. As massagens, que podem ter efeito relaxante e sedativo, jamais devem



ser feitas sobre as articulações comprometidas, mas sim sobre a musculatura satélite.

Sabe-se hoje que a atividade enzimática responsável pela degradação cartilaginosa aumenta à medida que a temperatura se eleva. Por isso tratamentos que fazem subir a temperatura intra-articular – como diatermia de microondas e ondas curtas, calor superficial, ultrassom etc. – são inadequados e até prejudiciais ao tratamento de artrite ativa, contraindicando-se a prescrição indiscriminada de calor, por qualquer de suas fontes, quando houver componente inflamatório evidente. A redução da temperatura intra-articular é obtida com aplicações locais de gelo por períodos de 20 a 30 minutos, orientação que deve ser seguida nesses casos. O calor é benéfico quando há contratura muscular, sendo aplicado antes das massagens. Os banhos de turbilhão, que associam a massagem, por meio do movimento da água, e o calor produzem também bom relaxamento muscular.

Os campos eletromagnéticos pulsáteis (PST) mostraram-se úteis em 2 estudos de pequena casuística, e seu real benefício permanece sob investigação.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento medicamentoso da OA apoia-se basicamente em:

- **Fármacos sintomáticos de curta duração:** analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais [AINHs] e opioides.<sup>24,25</sup>
- **Fármacos de ação lenta na AO:** nesse grupo incluem-se os fármacos sintomáticos de ação lenta e aqueles com potencial modificador do curso de doença. Algumas substâncias podem cumprir essas duas ações.<sup>10,12-15</sup>

São vários os medicamentos usados no tratamento da OA, e pertencem a diferentes categorias: os principais estão listados na Tabela 17.11.

### Sintomáticos de curta duração

Recomenda-se o uso do acetaminofeno como o fármaco inicial na terapia de pacientes com dor média a moderada na dose de 1,5 até 3 g/dia. Como opção podem-se utilizar a codeína e o tramadol, que já tiveram sua eficácia comprovada na OA.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) têm seu uso justificado pela presença de algum grau de inflamação no processo artrósico. Várias metanálises confirmam a eficácia sintomática dos AINHs, superior à dos analgésicos. Porém até agora não há evidências consistentes da superioridade de algum AINH sobre outro. Em relação aos inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), existe uma clara vantagem dos mesmos em relação aos efeitos gastrointestinais, com eficácia similar. Sua indicação seria prioritária, portanto, nos casos com maior risco de eventos adversos no trato gastrointestinal alto (idade  $\geq 65$ , presença de comorbidades, uso de corticoide oral, história de úlcera péptica e/ou sangramento alto e uso de anticoagulantes). Uma alternativa ao uso de inibidores específicos COX-2 seria a prescrição de um AINH não seletivo com gastroprotetores, como os inibidores da bomba de prótons.

A colchicina pode ser utilizada como tratamento coadjuvante, principalmente nos casos que apresentam crises de piora

episódicas. Sua eficácia ficou bem demonstrada num estudo no qual mais da metade dos pacientes com OA dos joelhos respondia a essa medida. Provavelmente os casos responsivos devem apresentar concomitância com artropatia por pirofosfato de cálcio.

O uso tópico de anti-inflamatórios e analgésicos pode aliviar eficazmente a dor da OA, principalmente de mãos e joelhos, como indicam metanálises sobre o assunto. A capsaicina, na apresentação creme a 0,025% ou 0,075%, atua sobre a substância P, neuropeptídeo liberado por terminais de nervos sensoriais centrais e periféricos e que participa do processo inflamatório. A capsaicina apresenta como principal efeito adverso a sensação local de ardência. Os resultados começam a surgir após 2 a 4 semanas.

Não há razão para indicação de corticosteroides sistêmicos, a não ser em situações excepcionais.

### Fármacos de ação lenta

Os fármacos sintomáticos de ação lenta na OA constituem uma boa opção ao uso isolado de analgésicos e AINHs, podendo reduzir ou abolir a necessidade dos mesmos. Nesse grupo incluem-se a diacereína, o sulfato de glicosamina, o sulfato de condroitina, os extratos não saponificados de soja e abacate, o hialuronato e a cloroquina.

O sulfato de glicosamina é um aminomonossacáride que faz parte dos glicosaminoglicanos da matriz da cartilagem. Em modelos animais, reduz a degradação da cartilagem e aumenta a síntese de proteoglicanos. Em humanos ainda está sob investigação científica. Inúmeros estudos clínicos têm mostrado que a glicosamina é eficaz no controle da dor e da redução da função articular aferida pelos índices Western Ontario and McMaster-Universities (WOMAC) e Lequesne. Entretanto os resultados não são uniformes e a ação da glicosamina depende do tipo de sal empregado e da sua manufatura: o cloridrato de glicosamina, por exemplo, não se mostrou eficaz num estudo recente de grande casuística (alguns autores afirmam que seria fundamental a participação do sulfato), e preparações sintéticas tiveram melhor desempenho que o produto extraído de crustáceos marinhos. Há de se considerar ainda o aspecto da estocagem e manipulação do produto, pois a glicosamina é altamente hidrofílica e pode sofrer alterações rápidas nas suas características originais.

A glicosamina demonstrou ter potencial modificador de doença. Num estudo relativamente recente, verificou-se que pacientes com OA de joelhos tratados durante 3 anos apresentaram menor perda do espaço articular em comparação com os que usaram placebo. Outros autores verificaram que pacientes que utilizaram a glicosamina para a OA de joelhos durante 1 ano tiveram um menor número de artroplastias depois de 5 anos.

O sulfato de glicosamina deve ser ingerido em tomada única diária de 1.500 mg, sendo bastante seguro, porém acarretando, em alguns pacientes, aceleração do trânsito intestinal e flatulência.

O sulfato de condroitina também integra os proteoglicanos e é um polissacáride composto, entre outros, por glicosaminas. Isso implica que talvez sua ação possa se dever, na verdade, a essa substância. Entre suas propriedades destacam-se a inibição



da síntese de IL-1 e efeitos anabólicos sobre a matriz cartilaginosa. Ele se revelou eficaz no tratamento sintomático de OA de joelho, coxofemoral e erosiva das mãos. Uma metanálise confirma sua eficácia sintomática na OA, porém não há evidências de propriedades modificadoras da evolução da doença com esta medicação. Preconiza-se uma dose única diária de 1.200 mg. Existem preparações comerciais com a associação da condroitina com a glicosamina, mas a real vantagem dessa apresentação permanece objeto de estudos.

A *diacereína* e seu metabólito *reína* inibem IL-1 mediante a redução da quantidade de receptores dessa interleucina (IL-1R) nos condrócitos, reduzindo a síntese de metaloproteases e elevando a produção de colágeno e proteoglicanos. Trabalhos randomizados, duplo-cegos e controlados mostraram eficácia superior à do placebo e comparável à dos AINHS. Alguns autores demonstraram, em 483 casos de OA de joelho tratados durante 4 meses, que a diacereína foi superior ao placebo na melhora da dor e na avaliação pelo questionário WOMAC, mostrando eficácia até 2 meses após a suspensão da medicação, estabelecendo a dose de 100 mg diários como a melhor relação eficácia-tolerância. Uma relativa desvantagem é a ocorrência de efeitos colaterais no tubo digestivo, principalmente a diarreia. Preconiza-se iniciar o tratamento com apenas 50 mg diários para verificar a tolerância do paciente. No estudo Chondro-modulating Effect of Diacerein in Osteoarthritis of the Hip (ECHODIAH), 507 casos de OA de quadril foram tratados durante 3 anos com diacereína. Esses pacientes apresentaram redução na diminuição do espaço articular, o que pode categorizar essa substância como modificadora de doença, embora esses mesmos pacientes não tenham apresentado melhora clínica. Na OA é relativamente comum essa dissociação clinicoradiográfica, porém esse fenômeno corrobora a necessidade de uma maior evidência para o exato dimensionamento do papel dessa terapêutica.

Os extratos não saponificados de soja e abacate, compostos de 1/3 de óleo de abacate e 2/3 de óleo de soja (frações não saponificadas), inibem a IL-1 e estimulam a síntese de colágeno. Eles mostraram melhorar os sintomas da OA de joelho e quadril em estudos randomizados e controlados. Entretanto outros autores observaram resultados favoráveis num estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo na OA de quadril. Alguns autores constataram menor progressão radiográfica no subgrupo de pacientes com artrose mais avançada que foram tratados com o extrato de soja e abacate. O papel definitivo dessa terapia na osteoartrose ainda necessita de mais estudos para confirmar seu real potencial. O extrato é utilizado em tomada única de 300 mg diários.

A cloroquina vem sendo prescrita em nosso meio há mais de 20 anos. Sua eficácia sintomática foi sugerida inicialmente para o tratamento da osteoartrose erosiva das mãos, devido à sua semelhança, em certos aspectos, com a artrite reumatoide. Estudos *in vivo* demonstram um papel positivo na cicatrização da cartilagem e na proteção do tecido em modelos experimentais de OA. Quanto ao uso na OA humana, existem alguns relatos de casos e apenas um estudo multicêntrico randomizado e controlado por placebo realizado no nosso meio, no qual se avalia o efeito da hidroxicloroquina *versus* placebo em 89 casos

de OA de joelho. O grupo da cloroquina apresentou melhora de alguns parâmetros clínicos, porém não estatisticamente significativa. Apesar da falta de estudos, a cloroquina passou a ser muito utilizada no Brasil para o tratamento da OA não só erosiva, mas de outras formas e localizações com manifestações inflamatórias mais evidentes. Em 2002, o primeiro Consenso Brasileiro de Osteoartrite,<sup>11</sup> estabeleceu que a cloroquina é uma opção válida para o tratamento da artrose. A dose preconizada é de 200 a 400 mg de hidroxicloroquina ou 125 a 250 mg de difosfato de cloroquina.

Ainda não há estudos suficientes para a prescrição de *doxiciclina*, uma tetraciclina quimicamente modificada, na OA, apesar de seus efeitos sobre a colagenase e a sintase do óxido nítrico, inibindo a expressão do óxido nítrico indutível.

O ranelato de estrôncio, fármaco até recentemente utilizado apenas para o tratamento da osteoporose, mostrou eficácia no controle dos sintomas num estudo de grande casuística de pacientes com OA dos joelhos.<sup>26</sup> Nesse mesmo trabalho, o ranelato demonstrou uma ação modificadora de doença ao evidenciar menor progressão na perda da cartilagem articular.

No arsenal terapêutico da OA existem ainda vários medicamentos. Essas substâncias ainda não demonstraram um grau de evidência suficiente para incorporá-las às recomendações de uso para a OA, mas eventualmente são utilizadas em alguns casos específicos. Nessa linha podem ser citados os bisfosfonatos, os hidrolisados do colágeno (particularmente a hidroxiprolina), o metilsulfonilmetano (MSM), entre outros.

### Medicação intra-articular

A viscosuplementação com o ácido hialurônico tem eficácia superior a injeções de placebo intra-articular. Entre as suas ações destaca-se o efeito estimulador na produção de ácido hialurônico pela própria articulação, apesar de este não ser seu único modo de ação. A Food and Drug Administration (FDA) americana a aprovou para o tratamento de pacientes com OA sintomática de joelho que não tenham respondido a medidas não farmacológicas e analgésicos. São feitas 3 a 5 aplicações intra-articulares semanais, geralmente nos joelhos, quadris e ombros e eventualmente em outras articulações. Alguns autores demonstraram eficácia semelhante à do naproxeno e um efeito analgésico que perdura por até 6 meses após a aplicação. Por isso um dos esquemas propostos é o de uma série de aplicações a cada semestre. Não parece haver diferenças entre as apresentações de alto e baixo pesos moleculares. Alguns estudos experimentais apontam para um possível potencial modificador de doença.

As infiltrações com corticoide são amplamente justificadas na literatura médica como um procedimento de grande valia nos casos de persistência de sintomas (principalmente se com exuberância de fenômenos inflamatórios), a despeito do emprego de outras modalidades de tratamento. O hexacetonido de triancinolona, cujo efeito dura aproximadamente 1 a 3 meses, é o corticoide mais indicado devido ao maior tempo de permanência restrita à articulação infiltrada. Cuidado especial deve ser tomado para que a infiltração desse corticoide seja efetivamente aplicada no interior da articulação devido à forte tendência de



atrofia dos tecidos que recebem essa substância, caso haja extravasamento ou erro de aplicação.

### Esquema terapêutico

Diante de tantas opções, torna-se aparentemente difícil fazer a escolha terapêutica ideal. Em geral, podem-se considerar a glicosamina (com ou sem a condroitina) e a diacereína num patamar similar de eficácia seguidas pelos extratos insaponificados de soja e abacate. A cloroquina está disponível no setor público, seu custo é razoável e existe muita experiência com seu uso no nosso meio. Neste capítulo sugerimos a utilização prolongada de algum desses medicamentos isoladamente ou associados (cuidado especificamente com a prescrição simultânea da glicosamina e da diacereína devido ao efeito intestinal). Uma boa alternativa é o uso de cloroquina (com atividade anti-inflamatória) mais 1 ou 2 outros fármacos de ação lenta (com atividade pró-anabólica sobre a cartilagem). As infiltrações com corticoide podem ser realizadas em casos de persistência de sintomas em uma ou poucas articulações. A viscosuplementação teria indicação similar à do corticoide.

## CIRURGIA

Cogitada quando o tratamento conservador se mostrar ineficaz, a cirurgia tem a sua hora em pacientes com dor prolongada ou permanente ou naqueles que começam a desenvolver deformidades fixas ou perda da função articular. Os procedimentos variam de acordo com a articulação acometida e o grau de lesão, mas é sempre importante levar em conta as expectativas do paciente, que pode estar desejando obter resultados inatingíveis. As osteotomias visam corrigir o desalinhamento articular e evitar a concentração de carga. As artroplastias totais devem ser reservadas para estágios mais avançados da doença e pacientes mais idosos, tendo em vista a durabilidade das próteses, e as artrodeses só serão cogitadas excepcionalmente.

A irrigação salina – removendo restos cartilaginosos e outros materiais da articulação – tem se mostrado eficaz no tratamento da OA de joelho. Técnica de artrolavagem percutânea, mais econômica, utilizando material comum de toracocentese, vem obtendo resultados idênticos aos da lavagem artroscópica. O debridamento artroscópico, com remoção de corpos soltos e fragmentos da articulação também tem sido utilizado no tratamento das OA.

Até o momento, métodos que procuram estimular o reparo cartilaginoso com implantação de enxertos de tecidos moles, condrócitos, células mesenquimais primitivas, fatores de crescimento, matrizes artificiais, autoenxertos e aloenxertos com cartilagem articular ainda não mostraram resultados conclusivos e necessitam ser mais bem testados. Nesse grupo incluem-se a infiltração intra-articular com o plasma rico em plaquetas e o uso de células mesenquimais e diferenciadas que estão se revelando promissoras em modelos experimentais, mas necessitam de mais estudos clínicos. Muitos desses processos apresentam os melhores resultados em indivíduos mais jovens e com lesões cartilaginosas focais.

## CONDUTAS ESPECIAIS

As medidas descritas anteriormente são válidas para as OA como um todo, mas existem algumas condutas preferenciais para suas diferentes localizações. As Tabelas 17.12 a 17.16 reúnem as condutas mais adequadas às principais formas da doença.

**TABELA 17.12** Osteoartrite de joelhos – medidas especiais

### Instruções sobre as atividades da vida diária:

- Evitar porte de objetos pesados
- Evitar caminhadas excessivas
- Não caminhar em superfícies irregulares
- Evitar subida e descida constante de escadas
- Evitar atividades com longa permanência em pé
- Uso contralateral de bengala nas unilaterais
- Muleta ou andador nas bilaterais

### Emagrecimento preventivo nos predispostos (joelho varo ou valgo)

### Emagrecimento obrigatório nos casos instalados

### Exercícios isométricos para os quadríceps

### Evitar evolução para joelhos em flexão

### Órteses para joelhos instáveis

### Se houver sinovite: gelo. Contraindicar o calor

### Infiltração com corticoide nas sinovites rebeldes (triancinolona hexacetonida)

### Correntes analgésicas: neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS) etc.

### Intervenções ortopédico-cirúrgicas variando com o caso:

- Irrigação salina (*tidal irrigation* ou irrigação percutânea)
- Debridamento artroscópico
- Osteotomia tibial (varo) ou femoral (valgo)
- Artroplastia total
- Artrodese só excepcionalmente

**TABELA 17.13** Osteoartrite das mãos – medidas especiais

### Nódulos de Heberden e Bouchard:

- Evitar atividades traumatizantes (profissionais ou domésticas)
- Banhos de contraste térmico
- Parafina
- Creme à base de capsaicina a 0,025%
- Uso de luvas de borracha (com ou sem anti-inflamatórios hormonais tópicos)

### Cirurgia ortopédica (pouco indicada):

- **Nódulos de Heberden:** artrodeses
- **Nódulos de Bouchard:** artroplastias

### Rizartrose (osteoartrite carpometacarpiana do 1º dedo):

- Evitar atividades traumatizantes como crochê e tricô
- Imobilização
- Infiltração com corticoide

### Cirurgia ortopédica (mais usada que nos “nódulos”):

- Artroplastia e artrodese



**TABELA 17.14** Osteoartrite coxofemoral – medidas especiais

<b>Instruções sobre as atividades da vida diária:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar porte de objetos pesados</li> <li>• Evitar caminhadas excessivas</li> <li>• Não caminhar em superfícies irregulares</li> <li>• Evitar subida e descida constante de escadas</li> <li>• Evitar atividades com longa permanência em pé</li> <li>• Uso contralateral de bengalas nas unilaterais</li> <li>• Muleta ou andador nas bilaterais</li> </ul>
<b>Emagrecimento dos obesos excessivos</b>
<b>Exercícios que evitem predomínio dos adutores</b>
<b>Repouso em decúbito ventral, para prevenir contratura em flexão</b>
<b>As infiltrações com corticoide são de pouca valia</b>
<b>Correntes analgésicas: TENS etc.</b>
<b>Calor na musculatura satélite para relaxamento muscular</b>
<b>Intervenções ortopédico-cirúrgicas variando com o caso:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteotomias intertrocânticas</li> <li>• Artroplastia total</li> <li>• Artrodese só excepcionalmente</li> </ul>

**TABELA 17.15** Outras osteoartrites periféricas – medidas especiais

<b>Pés:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compensação de defeitos posturais com palmilhas</li> <li>• Uso de sapatos adequados e confortáveis</li> <li>• Infiltrações com corticosteroides</li> <li>• Cirurgia só excepcionalmente</li> </ul>
<b>Temporomandibulares:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrações com corticoides</li> <li>• Tratamento da má oclusão dentária</li> </ul>
<b>Acromioclavicular:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltração com corticosteroides</li> <li>• Em casos persistentes: ressecção da extremidade distal da clavícula</li> </ul>

**TABELA 17.16** Osteoartrites centrais – medidas especiais

Coluna cervical	Coluna dorsal	Coluna lombar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atividades da vida diária:</b> posições que não forcem o pescoço</li> <li>• <b>Crises agudas:</b> imobilização (métodos caseiros, colares)</li> <li>• Tração precedida de calor, em casos selecionados</li> <li>• <b>Correntes analgésicas:</b> TENS etc.</li> <li>• Calor e massagem relaxante</li> <li>• Exercícios para manter a mobilidade (fora das crises)</li> <li>• Cirurgias em casos especiais de compressão radicular resistente ao tratamento clínico e comprometimento medular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calor (ondas curtas, forno de Bier etc.)</li> <li>• Correntes analgésicas: TENS etc.</li> <li>• Massagens relaxantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atividades da vida diária:</b> ocupação e posições compatíveis</li> <li>• Calor sob diferentes formas (ondas curtas, forno de Bier etc.)</li> <li>• Massagem sedativa e relaxante muscular</li> <li>• Repouso nas fases agudas, às vezes absoluto</li> <li>• Lombostato após a crise aguda em casos selecionados e por tempo limitado</li> <li>• Exercícios para glúteos, abdominais e eretores da coluna para dar maior estabilidade à coluna e prevenir crises</li> <li>• Cirurgia em casos especiais de compressão radicular e estenose do canal</li> </ul>

## PROFILAXIA E PROGNÓSTICO

Com a identificação de vários fatores de risco para a OA, alguns dos quais modificáveis ou tratáveis – como obesidade, estresse mecânico, trauma articular, desordens congênitas ou de desenvolvimento de ossos e articulações, afecção inflamatória articular precedente, doenças endócrinas e metabólicas, incluindo a condrocalcinose –, é possível planejar algumas medidas profiláticas. A prevenção primária é viável em pequeno número de casos; a secundária, em número bem maior; e a terciária, praticamente em todos.

O prognóstico da OA varia enormemente de articulação para articulação, mas convém notar que a evolução do estado mórbido é quase sempre lenta e contada em anos (embora haja formas rapidamente progressivas), permitindo uma previsão razoavelmente boa para a maioria dos casos. As localizações de joelhos e coxofemorais são as mais invalidantes por influenciarem diretamente a locomoção do paciente, mas o arsenal terapêutico atual – aí incluídas as intervenções cirúrgicas – possibilita uma atuação favorável mesmo nessas circunstâncias, tornando o prognóstico mais favorável.

## CONCLUSÃO

O tratamento da OA requer a combinação de modalidades farmacológicas e não farmacológicas. Nas primeiras, o lugar dos analgésicos, AINHs e infiltrações intra-articulares com corticoide está estabelecido como eficaz. As substâncias sintomáticas de ação lenta precisam ser ainda mais bem avaliadas, assim como os fármacos modificadores do curso da doença. A cirurgia geralmente é utilizada quando o tratamento clínico falhou, e inclui a irrigação e debridamento artroscópicos, remoção de osteófitos, osteotomia, colocação de prótese e artrodese. O uso de células e mediadores biológicos ainda está sendo testado, mas apresenta alguns resultados promissores.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senna ER, Barros ALP, Silva IFC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31(3): 594-7.
2. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(3): 227.
3. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(1): 203.
4. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88.
5. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A et al. Vitamin D status, bone mineral density and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009 Aug; 15(5): 230-7.
6. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34(3): 623-43.
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4): 494-502.
8. Dagenais S, Garbedian S, Wai EK. Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467(3): 623-37.
9. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Hazes JM, Koes BW. Clinical burden of radiographic hand osteoarthritis: a systematic appraisal. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(4): 636-47.
10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guvatt G, McGowan J, American College of Rheumatology et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(4): 455-74.
11. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS et al. Consenso Brasileiro para o Tratamento da artrose. *Rev Bras Reumatol*. 2002; 42(6): 371-4.
12. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 669-81.
13. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(3): 377-88.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2): 137-62.
15. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009.
16. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007; 8: 51.
17. Jamtvedt G, Dahm KT, Christie A, Moe RH, Haavardsholm E, Holm I et al. Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Phys Ther*. 2008; 88(1): 123-36.
18. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997;277(1):25-31.
19. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, Ostelo RW, de Bakker DH, Schellevis FG, et al. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(7): 1245-53.
20. Lange AK, Vanwanseele B, Fiatarone Singh MA. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(10): 1488-94.
21. Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34(3): 713-29.
22. Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tufanin A, Jardim JR, Natour J. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(2): 172-9.
23. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RM, Bonfá E, Borba EF, Fuller R. Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(5): 603-8.
24. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(11): 1-278, iii.
25. Fendrick AM, Greenberg BP. A review of the benefits and risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of mild-to-moderate osteoarthritis. *Osteopath Med Prim Care*. 2009; 3:1.
26. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb; 72(2): 179-86.



## Artrites microcristalinas

Gilberto Antônio Xavier Júnior  
Paulo Ivan Ferreira Guimarães

### INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda as enfermidades articulares e periarticulares secundárias à resposta inflamatória aos microcristais formados e/ou depositados nos tecidos, denominadas artrites microcristalinas, doenças por deposição de cristais ou inflamação induzida por cristais.

Em 1679, o alemão Anton van Leeuwenhoek, através de microscopia óptica, encontrou cristais enquanto examinava material obtido de um tofo (agregado tissular de cristais, já descrito por Galeno, século III d.C.), porém desconhecia a composição química dos mesmos.<sup>1-3</sup> Com a descoberta da microscopia óptica de luz polarizada tornou-se possível diferenciar tipos específicos de cristais presentes no líquido sinovial, tecidos articulares e periarticulares.

Coube a Wilhelm e Max Freudweiler, em 1899, descreverem a resposta inflamatória aguda aos cristais injetados na junta e no tecido subcutâneo do ser humano.<sup>1</sup> Tal resposta inflamatória foi associada com a fagocitose dos cristais, como Faires e McCarty observaram em 1962.

Além da gota, associada aos cristais de monourato de sódio (MUS), relacionam-se as síndromes clínicas associadas a cristais de pirofosfato di-hidrato de cálcio (CPPD), de fosfato básico de cálcio (BCP) ou apatita, cristais de cistina, de tirosina, de Charcot-Leyden, de colesterol, os cristais de oxalato de cálcio e fosfato de alumínio descritos em pacientes dialisados por longo período, e de corticosteroides.<sup>2</sup>

Por serem as mais importantes e mais bem documentadas clínica e experimentalmente, discutiremos as síndromes associadas aos cristais de MUS (gota), de CPPD (condrocalcinose) e de apatita.

### HIPERURICEMIA E GOTA

#### INTRODUÇÃO

O termo “gota” é conhecido desde a Antiguidade (século V a.C. – aforismos de Hipócrates; médicos romanos e da Grécia

antiga), havendo descrições de dor e inflamação articular aguda atribuídas à doença em importantes personagens da história da humanidade. A gota era considerada apanágio de pessoas cultas, aristocráticas e possuidoras de forte poder físico e de liderança (p. ex., Alexandre, o Grande; Newton; Carlos Magno; Henrique VIII; Goethe; Renoir).<sup>3-5</sup>

No século XVII, coube a Thomas Sydenham, ele próprio portador da doença, a descrição clássica do quadro clínico de uma crise aguda de gota.<sup>2,5</sup>

Em 1776, Sheele, um químico sueco, correlaciona o ácido úrico com cálculos renais em doentes gotosos e, em 1797, o inglês Wollaston descreve cristais de urato em tofo removido de sua própria orelha.

Alfred Baring Garrod, em 1848, demonstra experimentalmente a maior quantidade de ácido úrico no sangue (hiperuricemia) e no líquido sinovial de pacientes com gota, atribuindo ao monourato de sódio ser o agente causador da inflamação nessa doença.<sup>1-3</sup>

No final do século XIX, Freudweiler reproduziu uma crise gotosa típica em seu próprio joelho, ao injetar cristais de urato nessa articulação, confirmando a participação de cristais de MUS na patogênese da gota.<sup>1,3</sup>

A gota é uma das doenças metabólicas mais frequentes, sendo os principais fatores de risco a hiperuricemia, o abuso de bebida alcoólica, carne e frutos do mar ingeridos em excesso, e medicamentos (p. ex., diuréticos, baixas doses de salicilatos, ciclosporina, tacrolimo, etambutol, pirazinamida, ácido nicotínico). Frequentemente está associada com obesidade, dislipidemias, doenças mieloproliferativas, hematológicas e renais.<sup>6,7</sup> A hipertensão arterial sistêmica e as doenças cardiovasculares são frequentemente estudadas com relação à associação com gota. Certo é que a hipertensão arterial cursa, de forma independente, com risco aumentado para gota e maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>8-12</sup>

Partindo-se do princípio de que o ácido úrico e os cristais de monourato de sódio são necessários para a expressão clínica



variada da gota,<sup>13</sup> podemos discuti-la sob os seguintes pontos: hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda, períodos intercríticos, artrite crônica tofácea, nefropatia e litíase renal por uratos.<sup>1-3</sup>

## HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA

A definição mais aceita de hiperuricemia é a físico-química, ou seja, a supersaturação dos líquidos orgânicos com urato.<sup>1,2</sup>

A hiperuricemia assintomática é definida como a elevação do nível sérico de ácido úrico não associado com manifestações clínicas de gota e/ou nefropatia. Frequentemente, é secundária, como em alguns pacientes em uso de diuréticos ou com síndrome metabólica, podendo ser permanente. Estudos epidemiológicos comprovam, entretanto, que a longo prazo, especialmente com ácido úrico sérico superior a 9,0 mg/dL, ela pode ser fator de risco para gota, doença renal e doença cardiovascular. A hiperuricemia é um fator preditivo para o desenvolvimento de hipertensão e doença coronariana e, quando presente em hipertensos, está associada com elevada morbimortalidade cardiovascular.<sup>8,10, 11,14,15</sup>

## GOTA

### CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A gota é um distúrbio metabólico que sofre importante influência genética, manifestada por níveis elevados de ácido úrico sérico, crises recorrentes de artrite aguda, formação crônica de agregados de cristais de MUS nas articulações, bainhas sinoviais, bursas, tecido subcutâneo e outros, como o rim, por exemplo, envolvendo o interstício, os túbulos renais e a formação de cálculos renais. Tais manifestações podem ocorrer sob as mais diversas combinações e gerar consequências nem sempre previsíveis.<sup>6, 16</sup>

A incidência de gota duplicou nos últimos 20 anos e continua aumentando em todo o mundo. Maior longevidade, mudanças de estilo de vida, influências dietéticas e a crescente prevalência de comorbidades – obesidade e síndrome metabólica (62% dos pacientes com gota), diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares – explicam esse crescimento.<sup>6,11,13,17-19</sup>

Os homens têm mais ácido úrico do que as mulheres, portanto maior prevalência de gota (3-4:1 entre 30-60 anos de idade). O estrógeno tem efeito uricosúrico, sendo rara a gota na mulher pré-menopausa. Raramente a gota se apresenta antes dos 45 anos de idade, e a idade é fator de risco importante, possivelmente devido a cofatores múltiplos (redução de função renal, maior uso de diuréticos e outras drogas, alterações no tecido conjuntivo favorecendo formação de cristais, maior prevalência de osteoartrite).<sup>13</sup>

História familiar de gota está presente em cerca de 40% dos pacientes. É descrita uma forma congênita, rara, por deficiência enzimática total (HGPRT-ase), na qual – além de hiperuricemia e crises de artrite aguda – a criança apresenta distúrbios neurológicos graves de autofagia, coreoatetose e retardo físico e mental (síndrome de Lesch-Nyhan).<sup>20</sup>

Não há associação bem definida com fatores étnicos e geográficos. Diferenças sazonais nos surtos de gota aguda, com

maior incidência na primavera e no verão, têm sido postuladas. O calor e a umidade parecem associar-se com crises mais frequentes de gota, atribuindo-se às leves depleções de volume e ao aumento da reabsorção renal de urato.<sup>21</sup>

## CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA

A gota primária decorre de erro inato no metabolismo das purinas (defeito enzimático específico, caracterizado em apenas 10% dos pacientes), com superprodução de ácido úrico e/ou por defeito intrínseco na excreção renal de urato (principal mecanismo de gota primária). Condições que frequentemente acompanham a gota primária: obesidade, consumo excessivo de bebida alcoólica, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia.

Gota secundária refere-se àqueles casos que aparecem no curso de outra doença ou uso de medicamentos (Tabela 18.1).<sup>1,11</sup>

Os pesquisadores têm alcançado grandes avanços na definição da etiopatogênese da gota, elucidando seus fatores de risco e os mecanismos moleculares de transporte renal de urato e da inflamação induzida por cristais.<sup>6,11,13</sup>

Sabe-se que os seres humanos são os únicos mamíferos que desenvolvem gota espontaneamente, visto não terem a enzima uricase (urato oxidase), que oxida o ácido úrico a alantoína, composto mais solúvel. Isso, acoplado com alta taxa de reabsorção renal de urato, resulta em hiperuricemia e gota (Figura 18.1).<sup>1,6,11</sup>

O ácido úrico existe como urato no pH fisiológico. Níveis plasmáticos elevados de urato (acima de 6,8 mg/dL) resultam em supersaturação e formação de cristais, levando à gota. Os níveis de urato correlacionam-se diretamente com o risco da doença. Drogas que reduzem os níveis de urato diminuem o risco de ataques recorrentes.<sup>22</sup>

Nos seres humanos, 80% do *pool* de ácido úrico derivam do metabolismo das purinas endógenas, a partir do catabolismo dos ácidos nucleicos celulares e da biossíntese de novo das purinas, enquanto 20% advêm do catabolismo das purinas alimentares. Sua eliminação é, principalmente, renal (Figura 18.2).<sup>6,11,13, 23,24</sup>

Muitos pacientes com superprodução endógena de ácido úrico o fazem como resultado do *turnover* celular aumentado em doenças proliferativas e inflamatórias, intervenção farmacológica (p. ex., quimioterapia), uso abusivo de bebida alcoólica (principalmente cerveja) e hipóxia tissular. Tais condições associam-se a maior degradação de ATP, levando ao acúmulo de

**TABELA 18.1** Condições clínicas associadas à gota secundária

- **Doenças mielolinfoproliferativas:** leucemias, metaplasia mieloide, policitemia vera, linfomas etc.
- **Hemoglobinopatias:** drepanocitose, anemias hemolíticas.
- **Drogas:** diuréticos, salicilatos em baixas doses, pirazinamida, etambutol, L-dopa, quimioterápicos, ciclosporina, tacrolimo, ácido nicotínico
- **Outras:** dietas ricas em purinas, inanição, saturnismo, cetose, estados de hiperinsulinemia ou resistência à insulina, psoríase, sarcoidose, hiperparatireoidismo, insuficiência renal, depleção de volume plasmático









**FIGURA 18.2** Metabolismo de purinas e gota.

crônica –, que serão descritas separadamente, embora se deva ter em mente que às vezes ocorre entre elas uma sobreposição de sintomas.<sup>1,2,11,26-29</sup>

### Artrite gotosa aguda

O pico de idade de início coincide com a quarta década de vida, sendo infrequente antes dos 30 anos. Quando isso ocorre, deve-se pensar em deficiência enzimática específica.

Caracteriza-se por dor mono/oligoarticular, de início súbito, contínua em duração, geralmente de forte intensidade e acompanhada por calor, rubor e edema. O quadro é, às vezes, tão intenso que o paciente não suporta o contato de vestuário e lençol com a região afetada.

A articulação mais frequentemente acometida é a metatarsofalangiana do hálux (“podagra”), sendo também envolvidas as outras articulações dos demais pododáctilos, as tarsometatársicas, as tibiotársicas, os joelhos, os punhos, as mãos e os cotovelos. Pode ocorrer, também, envolvimento de bursas e tendões.

São fatores precipitantes o abuso de álcool, cirurgias, traumas, sepse e medicamentos.

Quando o ataque agudo é acompanhado de manifestações sistêmicas, como febre e calafrios, é mandatório fazer um diagnóstico definitivo de gota por aspiração e demonstração dos cristais característicos de MUS.

A duração da crise aguda é curta, geralmente de horas a poucos dias, e depois o paciente entra em uma fase assintomática, denominada período intercrítico.

### PERÍODO INTERCRÍTICO

Esse período é de duração muito variável. Na maioria das vezes, um segundo ataque de gota pode ocorrer depois de 6 meses a 2 anos; em outros casos, o próximo ataque só ocorrerá 5-10 anos

depois, e alguns pacientes nunca sofrerão um segundo ataque. Entretanto, crises de gota aguda não tratadas ou malcuidadas favorecem a instalação de períodos intercríticos cada vez menores e ataques subsequentes mais graves e prolongados. Gradualmente, há resolução incompleta dos sintomas entre as crises e evolução para a gota poliarticular, crônica. Mesmo nessa fase intercrítica se faz necessária ampla abordagem clínica e laboratorial do paciente, objetivando o controle terapêutico da doença e a prevenção de complicações.

### Gota tofácea crônica

Com uma variação de 3-42 anos (média de 11,6 anos), segundo Hench, a gota passa de crises agudas mono/oligoarticulares para poliartrite crônica, algumas vezes com o aparecimento de tofos, que são nódulos intra-articulares e subcutâneos resultantes do acúmulo de cristais nos tecidos. Desaparecem os períodos intercríticos e o paciente passa a ter dor contínua em várias articulações, de moderada intensidade e com poucos sinais inflamatórios, e aparecem deformidades.

Os tofos são em geral indolores, mas podem causar limitação e destruição articular. Quando superficiais, podem sofrer ulceração e drenar uma substância brancacenta semelhante a pó de giz molhado, favorecendo a instalação de infecção secundária. Localizam-se, preferencialmente, nas extremidades dos membros, hélice e anti-hélice das orelhas, mas podem se desenvolver em qualquer articulação do corpo, na superfície ulnar do antebraço, nas bursas, nos tendões e na superfície anterior da tíbia, já tendo sido relatados tofos no miocárdio, na válvula mitral, nos olhos e na laringe. Podem ser causa de neuropatia compressiva na síndrome do túnel do carpo bilateral e na neuropatia ulnar (Figuras 18.3 e 18.4).

A prevalência atual de tofo palpável na gota primária varia de 3%-21%, raramente ocorrendo na gota secundária.





**FIGURA 18.3** Gota tofácea crônica com acometimento deformante das mãos.



**FIGURA 18.4** Tofo na bursa olecraneana do cotovelo.

O tratamento mais precoce e adequado da gota tem diminuído a incidência de tofos, apesar de haver relatos de sua presença em pessoas hiperuricêmicas que nunca sofreram uma crise aguda de gota.

#### LESÃO RENAL

A hiperuricemia afeta os rins: <sup>3,11,23</sup>

- **Por nefropatia por uratos:** caracterizada pela deposição crônica de urato no interstício renal, podendo levar a pielonefrite crônica e azotemia lentamente progressiva. Além disso, a hiperuricemia, por si só, aumenta o risco de disfunção renal crônica (o ácido úrico induz uma arteriopatía aferente por proliferação de células musculares lisas nos vasos, inflamação e ativação do sistema renina-angiotensina, com consequente isquemia na circulação pós-glomerular).
- Em geral, a disfunção renal crônica está acompanhada de outras enfermidades, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, aterosclerose ou uso crônico de AINEs.
- **Por nefropatia aguda por ácido úrico:** caracterizada pela deposição de ácido úrico nos túbulos renais, sendo mais comum durante o tratamento quimioterápico de doenças neoplásicas nas quais há degradação excessiva de nucleoproteínas, hiperuricosúria e precipitação de ácido úrico nos ductos coletores. É facilmente prevenível com o uso de allopurinol, um inibidor de síntese de ácido úrico.
- **Por litíase renal por ácido úrico e/ou por associação deste com outros cristais (cálculos mistos):** a presença de cálculo renal é a mais frequente nefropatia relacionada à gota, ocorrendo em cerca de 10%-40% dos pacientes. Homens com gota têm risco duas vezes maior de cálculos renais do que pacientes sem gota. A probabilidade de cálculos aumenta com a concentração de urato sérico, com a quantidade de ácido úrico urinário, com a hiperacidez urinária e a desidratação. Em 30% dos pacientes com litíase renal por urato há história familiar de gota. Os cálculos de urato puro são radiotransparentes e mais bem identificados por ultrassonografia.

#### PATOGÊNESE DA ARTRITE GOTOSA AGUDA

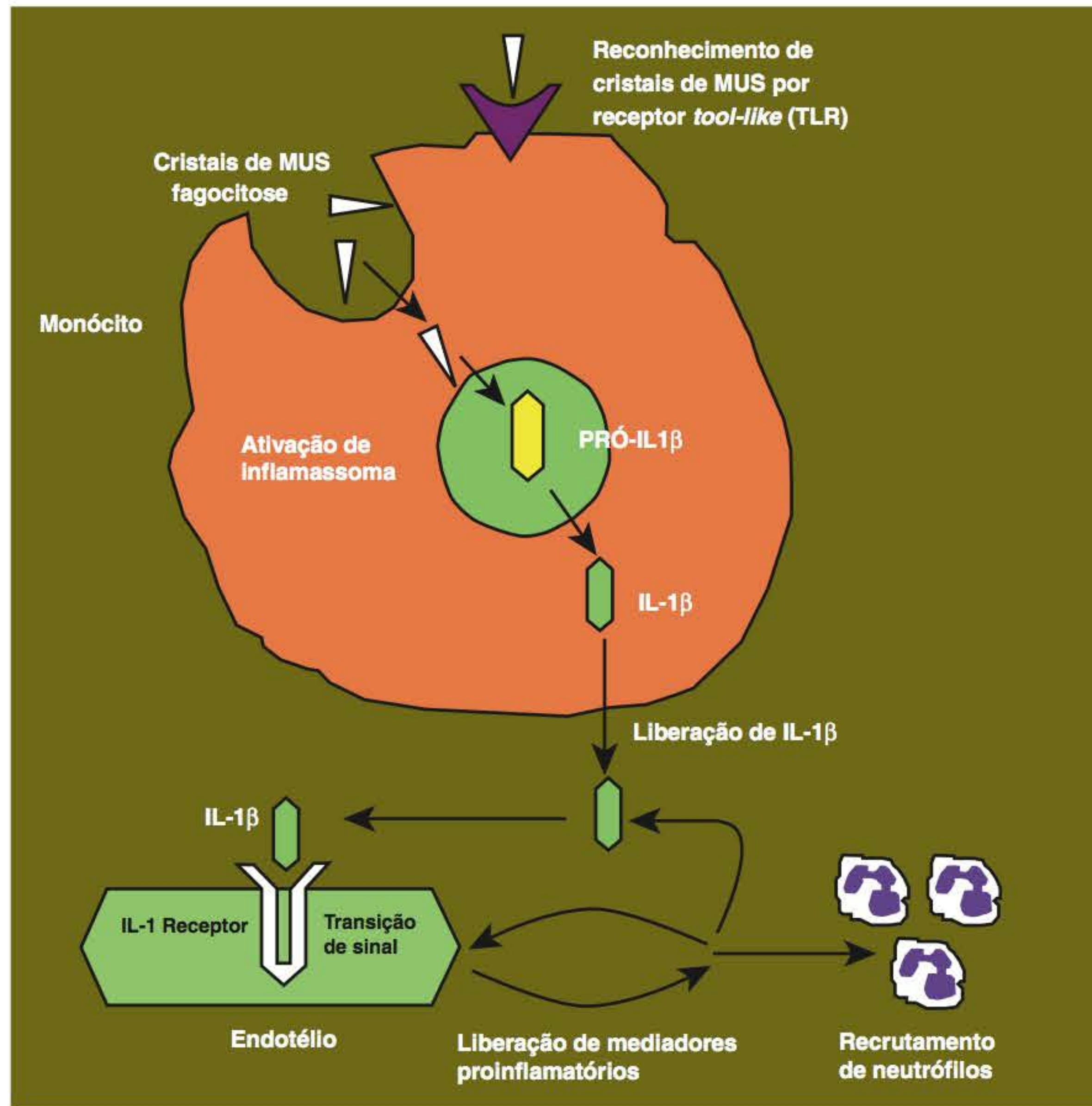
A concentração de ácido úrico no líquido sinovial é semelhante àquela do plasma, e nos pacientes hiperuricêmicos observa-se supersaturação de urato em ambos os ambientes. Quando a concentração de urato supera 6,5 mg/dL, o risco de formação e precipitação de cristais de MUS, agentes inflamatórios primários, aumenta. Outros fatores contribuem para a formação desses cristais: presença intra-articular de cátions e agentes nucleantes (proteoglicanos, colágeno, sulfato de condroitina etc.), diminuição do pH e da temperatura articular, desidratação articular, traumas articulares e rápidas flutuações nos níveis de urato. A gota mais comumente afeta a primeira articulação metatarsofalangiana (parte mais fria do corpo) e juntas com osteoartrite.<sup>30</sup>

Os cristais de monourato de sódio são estímulos proinflamatórios que podem iniciar, amplificar e sustentar uma resposta inflamatória intensa. Eles podem ser fagocitados por monócitos ou mesmo ativá-los através de receptores *toll-like* (TLR) de membrana, levando à liberação de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  etc.), responsáveis diretos por intensa inflamação articular na gota. Destaca-se a participação do “inflamassoma” na liberação dessas citocinas; esse complexo proteico citoplasmático (inflamassoma NALP3 + adaptador proteico ASC e enzima caspase-1) é ativado por cristais e é responsável pela transformação da pró-IL-1 $\beta$  em IL-1 $\beta$  ativa; esta, por sua vez, contribui para a liberação de outros mediadores inflamatórios (IL-8, TNF- $\alpha$  e outros) que ampliam o recrutamento de neutrófilos para dentro das articulações e levam à autólise celular enzimática com maior precipitação de cristais no espaço articular. A IL-1 $\beta$  é um mediador central da inflamação na gota aguda e tem sido estudada como alvo terapêutico nessa doença (Figura 18.5).<sup>6,11,13,31,32</sup>

#### DIAGNÓSTICO

Em ataques agudos, o surgimento de dor forte, edema e eritema, que alcançam o máximo dentro de 6-12 h, são altamente sugestivos de inflamação por cristais, apesar de não específicos para gota. Em apresentações típicas de gota (tal como a podagra





**FIGURA 18.5** Patogênese da gota aguda. MUS: monourato de sódio. Adaptada de Busso *et al.*<sup>32</sup>

recorrente com hiperuricemia), um diagnóstico clínico é razoavelmente acurado, porém nem sempre definitivo sem a confirmação do cristal. Além do quadro clínico muito sugestivo de gota, tem-se um auxílio inestimável do laboratório e da radiologia para comprovar a hipótese diagnóstica.<sup>1,2,27,33,34</sup>

### Laboratório

- Dosagem do ácido úrico no sangue e na urina de 24 h:
  - **Sangue (por espectrofotometria enzimática):** até 7,0 mg/dL no homem e até 6,0 mg/dL na mulher na pré-menopausa. A diferença deve-se, provavelmente, à maior depuração renal de ânions urato pela mulher na idade reprodutiva. Apesar de ser o fator de risco mais importante para a gota, o nível de ácido úrico não confirma ou exclui gota, tal que muitas pessoas com hiperuricemia não desenvolvem gota e durante o ataque agudo os níveis séricos podem ser normais.
  - **Urina de 24 h: 400-800 mg, em dieta livre:** Excreção renal de ácido úrico deve ser determinada em pacientes selecionados, especialmente naqueles com história familiar de gota, no jovem (< 25 anos) e naqueles com cálculo renal.
- Fatores de risco e comorbidades associadas à gota devem ser avaliados, incluindo aspectos da síndrome metabólica (obesidade, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia); estudo do sedimento urinário e da função renal, glicemia, lipidograma, hemograma e provas inflamatórias de fase aguda.

- **Pesquisa de cristais de MUS no líquido sinovial e/ou nos tofos:** o melhor meio de identificação de cristais de MUS é a microscopia de luz polarizada compensada, na qual o cristal aparece com birrefringência negativa forte, assemelhando-se a uma agulha, com 3,0-10,0  $\mu$  de largura. Uma pesquisa de rotina para cristais de MUS é recomendada em todas as amostras de líquido sinovial obtidas de juntas inflamadas.

### Imaginologia

Nas fases iniciais da gota articular, a radiografia é normal ou apresenta aumento de partes moles (inflamação articular e justarticular). Com a repetição das crises de gota, aparecem a osteoporose justarticular e as erosões ósseas (imagens líticas em “saca-bocado” bem delimitadas, resultando do depósito de cristais em forma de tofos epifisários – Figura 18.5). Nos casos mais crônicos, observam-se redução de espaços articulares, erosões grosseiras, deformidades articulares, osteófitos e anquilose óssea, além de imagens tofáceas na radiografia (Figura 18.6). A necrose asséptica da epífise femoral, descrita na gota, é atribuída a dislipidemia concomitante.

A ultrassonografia articular pode demonstrar espessamento sinovial com depósitos hiperecoicos, densidade linear sobre a cartilagem (“sinal do duplo contorno”) ou depósitos tofáceos (áreas hiperecoicas).<sup>35</sup>

A tomografia computadorizada pode demonstrar tofos intra-articulares não identificados à radiografia, proporcionando assim o tratamento hipouricemiante mais precoce.<sup>25</sup>





**FIGURA 18.6** Lesões em “saca-bocado” na articulação metatarsofalângiana do hálux.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As crises articulares agudas necessitam de diagnóstico diferencial, principalmente com a artrite séptica, a pseudogota e a periartrite calcificada por cristais de apatita, em sua fase aguda. Gota e sepse podem coexistir e, assim, quando há a suspeita de artrite séptica, o gram e a cultura do líquido sinovial devem ser feitos, mesmo se cristais de MUS são identificados.<sup>1,2,28</sup>

Em certos casos, a evolução intermitente, em surtos, da síndrome de Reiter, das enteroartropatias e da artrite psoriásica pode imitar a gota aguda. Deve-se estar atento ao diagnóstico diferencial ou mesmo à associação psoríase-gota, pois ambas podem cursar com hiperuricemia. Raramente a gota se apresenta de maneira atípica, com quadro poliarticular que lembra a artrite reumatoide ou mesmo a osteoartrite generalizada. Deve-se lembrar que 10%-20% dos acometidos de artrite reumatoide têm ácido úrico elevado e que 5%-10% dos pacientes com gota podem ter o fator reumatoide positivo, em títulos baixos.

Os principais diagnósticos diferenciais do tofo palpável são nódulos subcutâneos (p. ex., artrite reumatoide), calcinose, infecção de partes moles e formações císticas diversas.

### TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento são a superação da crise aguda, a profilaxia de novas crises, a redução da concentração de urato sérico, a reabsorção dos tofos e a prevenção da deposição de cristais. Comorbidades e fatores de risco, como hiperlipidemia, hipertensão, hiperglicemia, obesidade e tabagismo, devem ser observados como importantes no tratamento da gota.<sup>27</sup>

Educação do paciente sobre a doença, objetivos do tratamento, controle de comorbidades e aconselhamento apropriado de estilo de vida, quanto à perda de peso se obeso, à dieta e redução do consumo de álcool (especialmente cerveja), são aspectos-chave no tratamento.<sup>36</sup>



**FIGURA 18.7** Imagem radiográfica de tofo na bursa olecraneana do cotovelo.

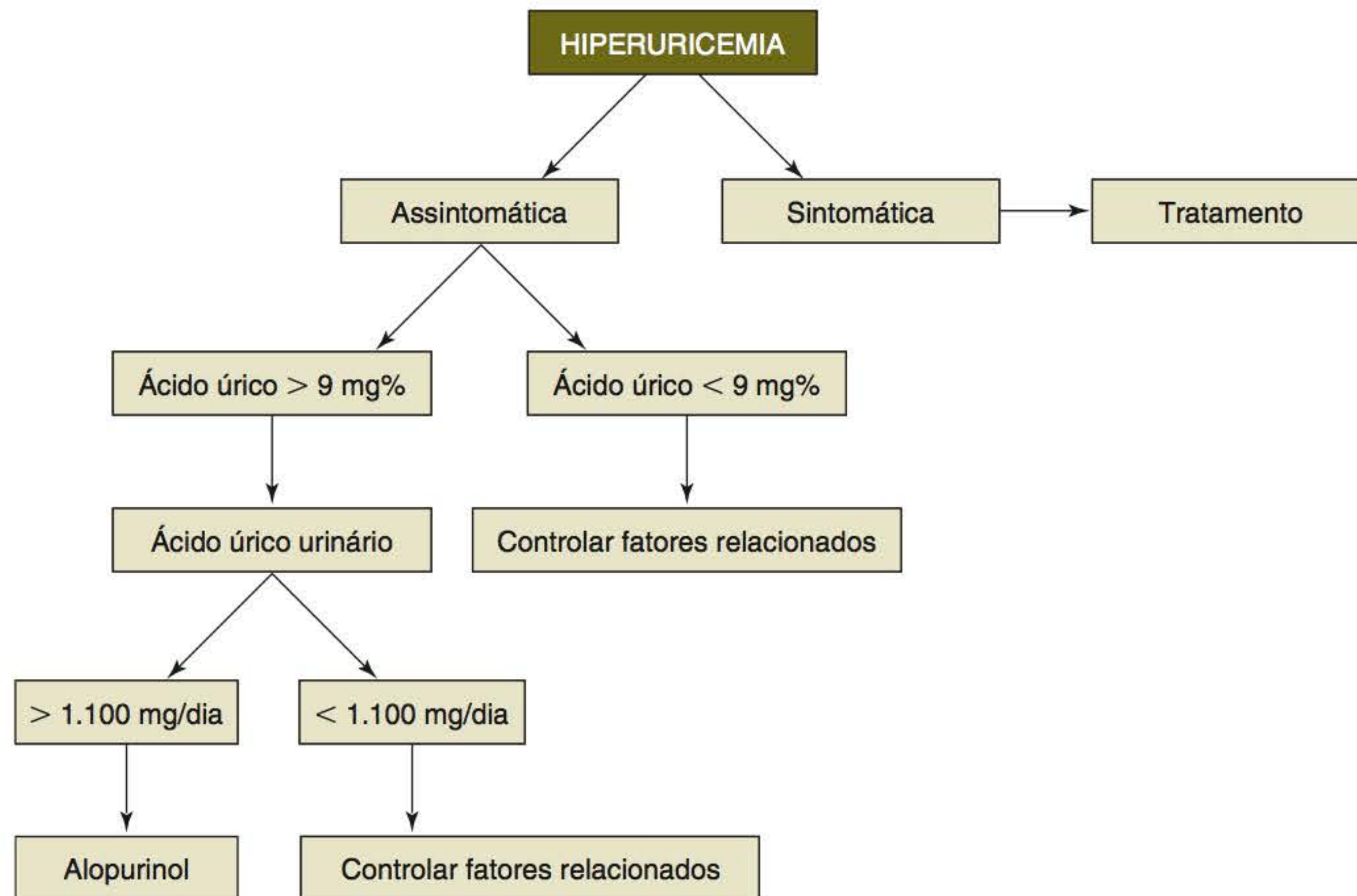
Ainda hoje, a decisão de tratar a hiperuricemia assintomática é motivo de discussões e pesquisas. Apesar de não haver evidências para suportar o tratamento da hiperuricemia assintomática isolada, é necessário o tratamento das comorbidades e a mudança de estilo de vida. A maioria dos autores reduz a uricemia nos pacientes com níveis acima de 9,0 mg/dL, recomendando o uso profilático de alopurinol naqueles que excretam mais de 1.100 mg/dia de ácido úrico ou estejam sob risco de nefropatia aguda ou cálculo renal, como durante a quimioterapia de tumores (Figuras 18.7 e 18.8).<sup>8,37,38</sup>

Diante de artrite gotosa aguda, a junta afetada deve ser colocada em repouso completo por 24-48 h; crioterapia pode ser útil<sup>34</sup> e o tratamento sintomático deve ser instituído imediatamente. Nessa fase, não há lugar para as drogas hipouricemiantes porque rápidas flutuações no ácido úrico podem agravar e/ou perpetuar a crise. A artrocentese de alívio pode ser importante coadjuvante no diagnóstico diferencial de artrite aguda e para alívio de uma crise refratária à medicação sintomática.<sup>39</sup>

Para o tratamento da artrite gotosa aguda, em pacientes sem disfunção renal e sem fatores de risco para sangramento intestinal, o anti-inflamatório não hormonal é a droga de escolha, agindo principalmente através da supressão da síntese das prostaglandinas. É indicado o uso de naproxeno (grau de evidência A), 500 mg de 12/12 h, indometacina 75-150 mg/dia (A) e cetoerolac IM. Em pacientes com distúrbios do trato gastrointestinal deve-se usar inibidores da COX-2: etoricoxibe (A) e celecoxibe (A).<sup>39</sup>

A colchicina, alcaloide modulador da formação e da função de microtúbulos celulares, inibe a migração e a ativação de leucócitos, e é mais efetiva nas primeiras 24-48 h do ataque. A dose preconizada é de 0,5 mg a cada hora até que a dor e a inflamação melhorem e os efeitos colaterais gastrointestinais apareçam ou o máximo de 10 comprimidos/24 h. Porém, na prática, isso é raramente factível, tal que a grande maioria dos pacientes apresenta efeitos colaterais gastrointestinais após a terceira ou quarta dose. Assim, uma boa conduta ao se tratar a crise aguda de gota é administrar colchicina em intervalos de 6-8 h, associada a um anti-inflamatório, reduzindo-se as doses de acordo com a melhora clínica e/ou surgimento de efeitos colaterais.<sup>37,39,40</sup>





**FIGURA 18.8** Conduta terapêutica na hiperuricemia.

Além de eficaz no tratamento da gota aguda, a colchicina é muito importante na prevenção de crises recidivantes e nos primeiros 6 meses de uso das drogas hipouricemiantes, uma vez que a introdução desses medicamentos pode desencadear crises agudas de gota. No pré-operatório e no pós-operatório imediato, em pacientes gotosos, ela reduz a grande incidência de crises agudas de artrite gotosa precipitadas por procedimentos cirúrgicos. A dose profilática depende da frequência e gravidade das crises anteriores, variando de 0,5mg, 3 vezes por semana, até 2 comprimidos/dia.<sup>39-41</sup>

Como efeitos colaterais da colchicina, destacam-se cólicas abdominais, diarreia, náuseas e vômitos, os quais ocorrem principalmente com doses superiores a 2,0 mg/dia. A longo prazo, podem ocorrer depressão de medula óssea, neurite periférica, miopatia, alopecia, amenorreia e oligospermia. A droga deve ser evitada em pacientes idosos, nas doenças inflamatórias intestinais, na gravidez, na insuficiência renal e/ou hepática e nos pacientes neutropênicos.<sup>37,39,40,42</sup>

Deve-se ter cuidado com a interação da colchicina com os seguintes medicamentos: claritromicina, eritromicina, ciclosporina, verapamil, antineoplásicos, cetoconazol, ritonavir e dissulfiram. Atualmente não se tem usado a colchicina EV pelo alto índice de toxicidade.<sup>39,43</sup>

Corticosteroide pode ser eficaz nos casos recalcitrantes de gota aguda e na gota poliarticular ou diante de contraindicação ao uso de colchicina e anti-inflamatório não hormonal. Utiliza-se a prednisona, por via oral, na dose de 0,5 mg/kg/dia, com redução progressiva. Metilprednisolona intravenosa ou intramuscular, 0,5-2,0 mg/kg/dia ou triancinolona 40 mg, IM, repetida 12 h após, se necessário, podem ser úteis em pacientes que não podem tomar medicação oral. Aspiração e injeção intra-articular de corticosteroide de longa ação são um tratamento efetivo e seguro para ataque agudo, principalmente

com grandes derrames articulares, em pacientes idosos e naqueles com comorbidades que contraindicam o uso de anti-inflamatórios não hormonais ou de colchicina, desde que afastada a possibilidade de artrite séptica.<sup>39</sup>

Uma possível alternativa de tratamento é combinar as drogas: colchicina + anti-inflamatório não hormonal, VO (via oral); corticosteroide oral + colchicina + corticosteroide IA (intra-articular).<sup>39</sup>

Atualmente, com os avanços na terapêutica da gota, muita importância se tem dado ao uso das medicações biológicas inibidoras da IL-1, porém deve-se ressaltar que essa classe de drogas, até o presente momento, não foi aprovada pela FDA, necessitando de mais estudos. Há indicação, *off-label*, dessas drogas quando houver resposta inadequada ou contraindicações aos medicamentos descritos. Drogas inibidoras de IL-1: Anakinra, 100 mg/dia, SC, por 3 dias (grau de evidência B); Canakinumab, 150 mg, SC (A).<sup>39</sup> Esta última foi preliminarmente aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos, em janeiro de 2013, para tratar crises agudas e prevenção de novos ataques de gota.<sup>44</sup>

## AGENTES HIPOURICEMIANTE

A meta terapêutica de redução de ácido úrico é promover a dissolução e prevenir a formação de cristais; objetiva-se manter o ácido úrico sérico abaixo de 6,0 mg/dL.

De modo geral, as indicações para tratamento hipouricemiante incluem 2 ou mais ataques de gota por ano, gota tofácea clínica ou por estudo de imagem, artrite erosiva, doença renal crônica e nefrolitíase por ácido úrico.<sup>39</sup>

Duas classes de drogas estão disponíveis para uso como agentes hipouricemiantes: os inibidores da xantina oxidase, que bloqueiam os passos metabólicos da síntese de ácido úrico, e os uricosúricos.<sup>45</sup>



**TABELA 18.2** Indicações de agentes hipouricemiantes

Alopurinol
<b>Hiperuricemia associada com superprodução:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excreção de urato maior que 800 mg/dL</li> <li>• Deficiência de HGPRT-ase ou superatividade de PRPP-sintetase</li> <li>• Nefropatia por urato e/ou nefrolitíase</li> <li>• Profilaxia de nefropatia em quimioterapia</li> </ul>
<b>Ineficácia ou intolerância ao uricosúrico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gota com insuficiência renal</li> <li>• Hipersensibilidade aos uricosúricos</li> </ul>
Uricosúrico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos de 60 anos de idade</li> <li>• Depuração de creatinina maior que 80 mL/min</li> <li>• Excreção de urato menor que 800 mg/dL</li> <li>• Ausência de litíase renal atual ou pregressa</li> <li>• Pacientes alérgicos ao alopurinol</li> </ul>

Dentre os inibidores da xantina oxidase de primeira linha, dispomos do alopurinol e do febuxostat.

Tais agentes promovem o controle efetivo da hiperuricemia, não devendo ser iniciados durante uma crise aguda de gota, mas mantidos na crise, sendo suas indicações bem definidas, conforme indica a Tabela 18.2.

O nível sérico de urato deverá estar abaixo de 6,0 mg/dL dentro dos primeiros seis meses de tratamento hipouricemiante para que se minimize o risco de novas crises agudas de gota, sendo a redução feita lenta e progressivamente.<sup>36,39,42</sup>

A associação de inibidor de xantina oxidase com agente uricosúrico justifica-se quando, com o uso isolado de um deles, não se alcança o alvo terapêutico de ácido úrico sérico menor do que 6,0 mg/dL e na gota tofácea.

A profilaxia para crises de gota deve ser feita antes de se iniciar qualquer agente hipouricemiante, utilizando-se a colchicina (0,5 mg, 1-3 vezes ao dia) ou anti-inflamatório não hormonal em doses baixas (p. ex., naproxeno, 250 mg, 3 vezes ao dia), com *clearance* de creatinina maior do que 50 mL/min. Em caso de *clearance* abaixo disso, deve-se reduzir a dose em 50% do indicado anteriormente. Pode-se usar também a prednisona (<10 mg/dia). Duração da profilaxia: seis meses (grau de evidência A) ou 3 meses após atingir valores normais do ácido úrico (<6,0 mg/dL) com o paciente assintomático e sem tofos (B).<sup>39</sup>

O alopurinol bloqueia a conversão de hipoxantina a xantina e, desta, a ácido úrico, através da inibição competitiva da xantina-oxidase. Apresentado em comprimidos de 100 e de 300 mg, as doses requeridas para normalizar a concentração sérica de urato variam de 100 (dose inicial) a 800 mg/dia<sup>42</sup> em pacientes com função renal normal (iniciar com 50 mg/dia se houver disfunção renal). Deve ser administrado em dose única diária, dada a sua longa meia-vida (como metabólito ativo – oxipurinol). Se necessário, pode ser usado indefinidamente, com doses de manutenção entre 100-300 mg/dia ou em dias alternados, reduzindo-se a dose em pacientes idosos e nefropatas. A hiperuricemia que acompanha a quimioterapia de neoplasias deve ser tratada profilaticamente com alopurinol (300 mg, por 2-3 dias).<sup>39</sup>

Ele é bem tolerado pela maioria dos pacientes, mas podem ocorrer reações adversas: *rash* cutâneo maculopapular e

pruriginoso, mal-estar, mialgias, cefaleia, intolerância gástrica, diarreia, vertigens, neurite periférica e depressão de medula óssea. A síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (vasculite difusa com *rash* cutâneo, febre, eosinofilia, insuficiência renal progressiva e hepatite) é rara, grave, pode ser fatal e ocorre, principalmente, em grupos populacionais de alto risco (coreanos com insuficiência renal crônica; todos os chineses e tailandeses). Nessas subpopulações recomenda-se avaliar a presença de alelo HLA-B\*5801 relacionado a alto risco para hipersensibilidade grave ao alopurinol.<sup>39</sup> Se há hipersensibilidade e indicação formal para o uso de alopurinol, pode-se tentar a dessensibilização oral ou parenteral (somente em casos de *rash* leve). As principais contraindicações são sérios efeitos colaterais ao alopurinol, lactantes e crianças, exceto aquelas com neoplasias malignas.<sup>39,46</sup>

O alopurinol pode aumentar os níveis plasmáticos de teofila e warfarina. Em pacientes em uso concomitante de azatioprina ou 6-mercaptopurina, também metabolizadas via xantina oxidase, a dose desses medicamentos deverá ser reduzida à metade, pois poderá ocorrer mielossupressão grave.

Recentes avanços no tratamento da hiperuricemia incluem o inibidor da xantina oxidase febuxostat e as diferentes formulações da uricase (urato-oxidase).

O febuxostat, aprovado pela FDA em 2009, tem demonstrado efetividade sustentada na redução e manutenção de urato sérico abaixo de 6,0 mg%, com redução nas crises de gota e de tofos. Usado por via oral em doses de 80-120 mg/dia, é metabolizado no fígado, não necessitando de ajuste de dose em nefropatas. Profilaxia com colchicina ou anti-inflamatório não hormonal para minimizar crises de gota também está recomendada. É opção no tratamento de pacientes intolerantes ao alopurinol e naqueles com insuficiência renal crônica.<sup>11,42,47</sup>

A pegloticase é uma uricase suína ligada ao metoxipoli-etilenoglicol, que pode ser usada em pacientes com gota avançada, persistentemente sintomática e não controlada por outros agentes hipouricemiantes ou com contraindicação a eles. Promove degradação direta do urato solúvel (“uricolise biológica”), com rápida melhora clínica das crises de gota, do nível de urato sérico e de tofos. Utilizada por via intravenosa, dose de 8 mg a cada 2 semanas, com profilaxia prévia para crises de gota (anti-inflamatório não hormonal ou colchicina) e para reações infusionais (anti-histamínico e hidrocortisona), está aprovada pela FDA, mas ainda não disponível no Brasil. Não há consenso quanto ao tempo de uso do medicamento. O efeito hipouricemiante da pegloticase diminui ou se perde em alguns pacientes, como resultado de anticorpos antipegloticase, e o medicamento deve ser descontinuado se ocorrerem reações infusionais com características sugestivas de hipersensibilidade (instabilidade hemodinâmica, estridor, edema de vias aéreas superiores e dispneia). Contraindicado em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).<sup>42,48-50</sup>

Rasburicase venosa (uricase recombinante) está aprovada pela FDA nos Estados Unidos para tratamento profilático de hiperuricemia em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma e tumores sólidos que estão recebendo quimioterapia. Tem sido estudada quanto à sua efetividade e segurança em pacientes com gota tofácea intolerantes ou não responsivos ao alopurinol. Entretanto, produz grande imunogenicidade, com potencial para graves reações anafiláticas e anticorpos neutralizantes que



podem interferir com a sustentada eficácia clínica.<sup>51</sup> Também sem aprovação da Anvisa, no Brasil, para o uso na gota.

Os agentes uricosúricos agem inibindo a reabsorção de ácido úrico nos túbulos renais proximais. Drogas estruturalmente diferentes agem dessa forma: probenecida, sulfimpirazona e benzobromarona. Para sua ação, elas dependem de função renal adequada. No Brasil, dispõe-se comercialmente da benzobromarona, apresentada em comprimidos de 100 mg e usada na dose de 50-100 mg/dia. Em concentrações séricas plenas, esses agentes reduzem rapidamente a concentração plasmática de urato, permitem a dissolução de tofos e previnem a deposição de cristais nos tecidos. Com os uricosúricos, raramente ocorrem distúrbios gastrointestinais e hipersensibilidade leves. História de urolitíase contraindica o uso dessas drogas.<sup>39,42</sup>

A vitamina C apresenta leve efeito redutor de ácido úrico na dose de 500 mg/dia.<sup>37</sup> Medicamentos usados em comorbidades da gota, como o fenofibrato para hipertrigliceridemia, o losartan e a amlodipina para hipertensão arterial, demonstram algum efeito uricosúrico e podem ser úteis como coadjuvantes na estratégia para reduzir o ácido úrico.<sup>39</sup>

## OUTRAS MEDIDAS IMPORTANTES NO TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA E DA GOTA

A dieta livre de purinas, durante 30 dias, só reduz o ácido úrico sérico em torno de 1,0 mg%. Assim, a dieta não necessita ser tão rigorosa, devendo-se restringir principalmente o consumo de bebidas alcoólicas (principalmente de cerveja, um dos piores inimigos da gota, pois contém guanina, que é forte precursor de ácido úrico), de peixes e frutos do mar, miúdos e vísceras, enlatados e conservas, defumados, carnes vermelhas e gordas. Na prática, sugere-se que a restrição dietética de purinas em pacientes com gota ou hiperuricemia deva ser aplicada principalmente àquela de origem animal. Além disso, deve-se cuidar de condições frequentemente associadas (obesidade, dislipidemias etc.), se possível com mudanças no estilo de vida dos pacientes. Alguns tipos de alimentos e bebidas são aconselháveis, pois contribuem para a redução de urato corporal: leite e iogurte desnatados, café (independentemente da cafeína), proteínas vegetais, cereja.<sup>18,37,47,52</sup>

O uso de agentes hipouricemiantes pode reduzir a concentração de urato plasmático o suficiente para permitir a reabsorção de tofos e prevenir a gota tofácea dolorosa. Alguns pacientes podem ter problemas mecânicos relacionados aos tofos, e a excisão cirúrgica pode ser necessária.

A formação de cálculos renais pode ser prevenida pelo consumo de grande quantidade de líquidos. A alcalinização da urina, devido às altas doses necessárias e aos efeitos colaterais dos alcalinizantes, habitualmente não é utilizada.

Em relação à hipertensão arterial, que acompanha 30% dos pacientes gotosos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio são mais seguros que os diuréticos; entretanto, se estritamente necessários, eles podem ser usados, com supervisão e maior rigor nas medidas antigota.

## GOTA NO IDOSO

A gota no idoso difere da gota clássica em diversos aspectos: incidência semelhante em homens e mulheres, frequente apresentação

poliarticular, com envolvimento das articulações de membros superiores (predileção da gota para os nódulos de Heberden em idosos com leve redução da função renal e terapia diurética crônica), menor frequência de episódios agudos, curso clínico mais indolente e incidência maior de tofos. Uso de diuréticos e de aspirina em baixas doses, abuso de álcool e insuficiência renal são fatores que contribuem para o aparecimento da gota em idosos.

A terapêutica difere da abordagem usual da gota, tanto pela presença de patologias concomitantes como pela maior prevalência de disfunção renal e hepática, e pela maior incidência de efeitos colaterais. Na crise aguda, a droga de escolha é o anti-inflamatório não hormonal, porém deve ser evitado em portadores de úlcera péptica, insuficiência renal, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca não controladas. A colchicina pode ser usada em baixas doses, mas em geral é pouco tolerada pelos idosos. Os corticosteroides, tanto sistêmicos quanto intra-articulares, são bem tolerados e frequentemente usados nos quadros agudos. A profilaxia em curto prazo é feita com colchicina ou anti-inflamatórios em baixas doses. O tratamento hipouricemiante só é recomendado em pacientes com ataques recorrentes ou doença tofácea; caso contrário, a melhor abordagem é o tratamento de cada crise. Uricosúricos são pouco tolerados, e a frequente diminuição da função renal nos idosos torna o seu uso problemático. Alopurinol é a droga de escolha, atentando-se para a maior incidência de reações de hipersensibilidade nessa faixa etária.<sup>25,53,54</sup>

## PROGNÓSTICO

Medidas de educação dos pacientes, tratamento precoce e adequado da artrite gotosa aguda e indicação correta de drogas hipouricemiantes têm contribuído bastante para a menor incidência de gota tofácea crônica e demais complicações da hiperuricemia.

Trabalhos recentes mostram que, em longo prazo, a manutenção do ácido úrico sérico abaixo de 6,0 mg/dL correlaciona-se com a diminuição do conteúdo corporal total de cristais de MUS e de depósitos tofáceos, apesar da possível progressão de tofos articulares na radiografia (reação crônica do tipo corpo estranho).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se enfatizar que a hiperuricemia não é sinônimo de gota e que ácido úrico normal não descarta a possibilidade de gota; a gota é enfermidade sistêmica, e não um “tipo de artrite”; o diagnóstico de gota articular deve, na medida do possível, ser feito após a identificação dos cristais de MUS no interior de granulócitos, relacionada ao quadro clínico (os cristais podem ser encontrados como epifenômeno na OA crônica, por exemplo); a colchicina não é droga hipouricemiante nem o alopurinol é anti-inflamatório, erros comuns no paciente gotoso que não recebe orientação adequada.

## DOENÇAS POR DEPOSIÇÃO DE CRISTAIS DE PIROFOSFATO DI-HIDRATO DE CÁLCIO (CRISTAIS DE CPPD)

## INTRODUÇÃO

No início da década de 1960, McCarty e Hollander identificaram, sob microscopia de luz polarizada, a existência de cristais



com propriedades físicas diferentes daquelas dos cristais de monourato de sódio. Enquanto estes apresentavam birrefringência negativa forte (cristal amarelo quando o seu eixo está paralelo ao compensador de gipsita e azul quando perpendicular), aqueles tinham birrefringência positiva fraca (amarelo quando o eixo é perpendicular ao compensador e azul quando paralelo). Tais cristais foram então reconhecidos como de pirofosfato di-hidrato de cálcio, causadores das “doenças por deposição de cristais de pirofosfato di-hidrato de cálcio” (DDPC).

A deposição de cristais de pirofosfato de cálcio nas cartilagens hialinas e nas fibrocartilagens é a causa mais comum de condrocalcinose, a qual pode ser assintomática (achado ocasional de calcificação radiológica ou histológica) ou estar associada com sinovite aguda (pseudogota) ou com artropatia degenerativa (semelhante à osteoartrite).<sup>1,2,8,9,23,30,55</sup>

## CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos pacientes com doença por cristais de pirofosfato de cálcio apresenta a forma idiopática ou esporádica, mas alguns têm história familiar positiva (forma hereditária, ligada ao cromossomo 5p15 e 8q), cuja herança parece ser autossômica dominante, com penetrância variável. Além disso, as formas secundárias de DDPC são muito importantes (Tabela 18.3).<sup>56,57</sup>

**TABELA 18.3** Condições associadas com deposição de cristais de pirofosfato de cálcio<sup>1,56,58,59,60</sup>

- **Definidas:** hipomagnesemia, hipofosfatase, hemocromatose, hiperparatireoidismo, idade acima de 60 anos
- **Prováveis:** osteoartrite, trauma articular, gota, hipotireoidismo, gravidez (2º e 3º trimestres), amiloidose, hipercalemia familiar
- **Pouco prováveis:** ocronose, doença de Wilson, diabetes, acromegalia e doença de Paget

A associação de DDPC com osteoartrite é frequente, mas é incerta a existência de uma relação causal direta. Os cristais de CPPD tanto amplificam a inflamação e a lesão articular como podem se formar a partir de lesão prévia da matriz cartilaginosa (OA, trauma, meniscectomia etc.).

Há descrições de pseudogota seguindo-se a infiltração articular de hialuronato,<sup>61</sup> após paratireoidectomia<sup>62,63</sup> e uso de pamidronato IV.<sup>64</sup>

Estudos em populações normais revelam que a condrocalcinose idiopática ocorre em 5-10% dos adultos de ambos os sexos, indistintamente, apresentando aumento marcante da prevalência com o envelhecimento (>30% nas pessoas acima de 75 anos). A DDPC é muito rara em jovens, a não ser que alguma condição predisponente e/ou história familiar estejam presentes.<sup>2,55</sup>

## FISIOPATOGENIA

A formação de cristais de pirofosfato de cálcio é um processo extracelular, ocorrendo na matriz cartilaginosa, próximo à superfície de condrócitos. Fibras colágenas, principalmente do tipo I, e células condrócito-*like* parecem estar envolvidas na formação desses cristais na cartilagem e na sinóvia. O pirofosfato

inorgânico deriva da hidrólise enzimática de ATP, e sua concentração está elevada no líquido sinovial de portadores de condrocalcinose, correlacionando-se com o grau de degradação cartilaginosa, deficiência de pirofosfatase (p. ex., hipofosfatase), entre outros.

A matriz cartilaginosa é um gel que facilita a reação de íons pirofosfato e cálcio. Uma vez formados e depositados nas estruturas fibrocartilaginosas, no líquido sinovial e na sinóvia, os cristais podem ativar os mediadores da inflamação de forma semelhante à gota (ver anteriormente neste capítulo), com a diferença de que os cristais de CPPD não são membranolíticos. Além disso, eles podem desencadear processos degenerativos na matriz e proliferação celular focal na sinóvia.<sup>1,26,55,60</sup>

## QUADRO CLÍNICO

A doença articular por cristais de pirofosfato de cálcio é uma grande “simuladora”, imitando várias formas de doenças reumáticas. Didaticamente, pode-se dividi-la nos seguintes padrões de apresentação clínica (segundo McCarty):<sup>1,2,26,55,57</sup>

- **Latente:** é a forma mais comum de DDPC. Consiste no achado incidental de condrocalcinose isolada na radiografia da articulação, em paciente assintomático. É mais prevalente na oitava e nona décadas de vida.
- **Pseudogota:** a sinovite aguda pode ser a única manifestação da deposição de CPPD. Ao contrário da gota, é mais comum em idosos e, às vezes, sobrepõe-se à artropatia crônica por pirofosfato. Em geral, é monoarticular, com dor forte e edema evoluindo em 6-12 h, raramente ultrapassando três semanas de duração. As articulações mais acometidas são joelhos, punhos, ombros, cotovelos e tornozelos. Fatores precipitantes da pseudogota são trauma articular, intercorrências médicas (infecções, IAM etc.) e cirúrgicas (particularmente a paratireoidectomia), hemotransfusões, hialuronato intra-articular e lavagem articular. Deve-se estar atento à coexistência de cristais de urato e de CPPD, o que não é raro, confundindo a análise diagnóstica.
- **Pseudo-osteoartrite:** o envolvimento de joelhos, quadris, punhos, metacarpofalangianas (segunda e terceira, principalmente), ombros e cotovelos sugere essa forma da doença, especialmente se associado com contraturas em flexão de cotovelos e punhos, deformidade em valgo de joelhos. Algumas dessas localizações são inusitadas na OA primária.
- **Pseudorreumatoide:** sinovite crônica, mais comum em mulheres idosas; acomete grandes e médias articulações, principalmente joelhos, punhos, ombros e cotovelos. Pode haver simetria, rigidez matinal, fadiga e hiperplasia sinovial evidentes, porém a artrite é não erosiva.
- **Pseudoneuropática:** deposição articular de cristais de CPPD associada com marcadas alterações degenerativas, assemelhando-se à artrite neuropática (junta de Charcot).

Além desses padrões clínicos, podem ser encontradas formas incomuns de apresentação: tenossinovites, bursites, síndrome do túnel do carpo, artropatia pós-diálise renal prolongada (cristais de CPPD, de apatita, de oxalato de cálcio), síndromes espinhais ou meningíticas autolimitadas (calcificação de discos intervertebrais e do ligamento amarelo); depósitos de cristais de CPPD também já foram observados no olho.



## ASPECTOS LABORATORIAIS

Uma vez que muitas condições endocrinometabólicas associadas à DDPC são tratáveis, deve-se excluí-las. Para isso, preliminarmente, investigam-se: cálcio sérico, fósforo, fosfatase alcalina, ferro sérico, ferritina, TSH e magnésio. Essa investigação é útil, principalmente, nos pacientes com menos de 60 anos de idade.

A análise do líquido sinovial, quanto à presença de cristais de pirofosfato de cálcio, é de suma importância. Os cristais aparecem sob a forma de paralelepípedo ou são romboides à microscopia de luz polarizada. Nas condições inflamatórias agudas são em sua maioria intracelulares, e nas condições predominantemente degenerativas estão mais livres no líquido sinovial.<sup>55</sup>

## RADIOLOGIA

Diante da suspeita de DDPC, pedem-se radiografias da pelve em AP, dos joelhos em AP e perfil, e dos punhos em PA, pois são elas as áreas mais frequentes de calcificação na condrocalcinose.<sup>1,2,55</sup>

As características radiológicas gerais da DDPC são: radiodensidades (calcificações) de padrão linear ou pontilhado nas estruturas fibrocartilaginosas (meniscos, sínfise púbica, ligamento triangular do punho, *labrum* da glenoide e acetabular) e na cartilagem hialina; paralelas ao osso subcondral; em geral, são simétricas, apesar de mais acentuadas em juntas previamente traumatizadas ou operadas p. (ex., menisectomia).

As alterações degenerativas hipertróficas, principalmente em joelhos e punhos, sugerem artropatia por cristais de pirofosfato de cálcio, mesmo na ausência de depósitos calcificados típicos. No joelho, o comprometimento tricompartmental é comum, principalmente na articulação patelofemoral. No punho, são marcantes a redução do espaço radionavicular, a esclerose subcondral e a calcificação no ligamento triangular (Figura 18.9).

Osteófitos em “forma de gancho” nas metacarpofalangianas (2ª e 3ª, principalmente) são muito comuns na DDPC associada à hemocromatose.<sup>65</sup>



**FIGURA 18.9** Calcificação por cristais de pirofosfato de cálcio no ligamento triangular do carpo (imagem ampliada).

## DIAGNÓSTICO

Ataques agudos de artrite, principalmente em grandes articulações, sugerem o diagnóstico de pseudogota e artropatia

degenerativa, em pacientes idosos, levantando a suspeita de DDPC.

Define-se a doença por deposição de cristais de CPPD pela identificação dos cristais no líquido/tecido sinovial, através da microscopia de luz polarizada compensada, da análise química ou por difração (eletrônica ou por raios X) e/ou evidência radiográfica da doença (calcificações típicas).

Se possível, aspirar o líquido articular e enviar para análise quanto à presença de cristais de pirofosfato di-hidrato de cálcio; *screening* radiográfico de juntas frequentemente envolvidas também está indicado (joelhos, sínfise púbica e punhos).<sup>55,57</sup>

## TRATAMENTO

Não há terapêutica que remova os depósitos de pirofosfato de cálcio ou retarde a formação e a deposição de cristais nos tecidos. Se uma doença associada com DDPC está presente, o tratamento específico dirigido a ela deve ser instituído, apesar de não reverter os depósitos de cristais nem diminuir os sintomas articulares. Assim, o tratamento da DDPC é sintomático.<sup>65</sup>

Nos casos de pseudogota, a remoção de cristais através da aspiração articular (função diagnóstica e terapêutica) e da infiltração de corticosteroide (p. ex., triancinolona acetona, 40 mg + procaína 1% 1-2 mL, para grandes articulações) pode resolver a crise aguda. Anti-inflamatórios não hormonais e colchicina devem ser usados com cautela em pessoas idosas e, se possível, em doses menores que as habituais. Como profilaxia para pseudogota, nos pacientes com três ou mais ataques agudos/ano, a colchicina (0,5-1,0 mg/dia) mostra-se eficaz.<sup>66</sup> Crioterapia, repouso articular (por vezes com auxílio de *splints*) e exercícios de fortalecimento muscular são importantes adjuvantes no tratamento da pseudogota. Se duas ou mais juntas estão acometidas por pseudogota, anti-inflamatório não hormonal ou colchicina são escolhas eficazes; corticosteroide sistêmico ou ACTH estão indicados naqueles pacientes com restrição da via oral, toxicidade aos AINHs e colchicina, e disfunção renal/hepática.

Na forma pseudorreumatoide (artrite crônica por cristais de CPPD) indica-se anti-inflamatório não hormonal (com gastroproteção se necessário) e/ou colchicina, seguido, se necessário, por baixas doses de corticosteroide, metotrexato e hidroxiquina.

Os sintomas da forma degenerativa DDPC (“OA com CPPD”) devem ser abordados da mesma forma que na osteoartrite.

## DOENÇAS POR DEPOSIÇÃO DE CRISTAIS DE FOSFATO BÁSICO DE CÁLCIO

Os cristais de fosfato básico de cálcio (BCP) ou de apatita, incluem na verdade uma mistura heterogênea de cristais: hidroxiapatita (HA), octacálcio-fosfato (OCP) e tricálcio-fosfato (TCP).<sup>57,67-69</sup>

São cristais em forma de agulha ou achatados, em geral com menos de 1,0  $\mu$  de comprimento, o que dificulta a detecção através da microscopia óptica. Com esse recurso, os agregados extracelulares de cristais de BCP aparecem como “moedas brilhantes e laminadas”. A coloração do líquido sinovial pela alizarina vermelha pode servir como técnica investigatória para cristais de hidroxiapatita, mas é inespecífica para fosfato de cálcio. As colorações de Wright (agregados purpúricos) e de Von



Kossa podem sugerir cristais de BCP e indicar o estudo através de microscopia eletrônica, técnica mais específica para identificação desses cristais.

Os cristais de BCP têm sido associados com doenças articulares e periarticulares agudas, subagudas e crônicas. As bursites e as tendinites calcificadas são frequentemente relacionadas com os cristais de apatita (Tabela 18.4).

**TABELA 18.4** Condições associadas aos cristais de apatita

- Bursites ou tendinites calcificadas
- Periartrites calcificadas (tecidos moles):
  - **Primária:** localizada, difusa
  - **Secundária:** insuficiência renal crônica, doenças difusas do tecido conjuntivo
  - Familiar
- Intra-articular

A periartrite calcificada ocorre igualmente em ambos os sexos, é mais frequente entre os 40-60 anos de idade e, em geral, envolve uma única junta, podendo lembrar a gota pela intensidade da dor e da inflamação. As áreas mais comumente envolvidas são ombro, grande trocânter do fêmur, epicôndilo lateral do cotovelo e inserções tendinosas no joelho. Às vezes, em pacientes com dor numa única região, observam-se imagens calcificadas em torno de várias articulações, em radiografias seriadas. A história natural dos depósitos calcificados na periartrite é a reabsorção espontânea, em período de semanas a meses, após um episódio inflamatório agudo.

Em pacientes submetidos a hemodiálise crônica pode ocorrer inflamação associada a depósitos de cristais de apatita, nas juntas ou em torno delas. Tais depósitos correlacionam-se com concentrações séricas elevadas de fósforo e de cálcio, podendo haver episódios agudos de artrite microcristalina destrutiva. Cristais de oxalato de cálcio formam-se a partir de oxalato, produto final do metabolismo de vários aminoácidos, e podem produzir condrocalcinose, calcificações sinoviais, periarticulares, tenossinovites de flexores dos dedos das mãos e artrites crônicas.

A calcinose intersticial, com a deposição de cristais de apatita nos tecidos moles, ocorre frequentemente em algumas doenças difusas do tecido conjuntivo, como a esclerodermia e a dermatomiosite.

A condrocalcinose familiar idiopática, por deposição de cristais de BCP, caracteriza-se por dor e limitação dos movimentos na coluna toracolombar, artrite periférica e rigidez matinal. Radiologicamente, há múltiplas calcificações nos discos intervertebrais e em torno de pequenas articulações das mãos.

Há forte correlação entre osteoartrite e cristais de BCP, os quais são liberados do osso subcondral exposto e depositados como vesículas mineralizadas na matriz cartilaginosa.

### ARTROPATIA DESTRUTIVA DE GRANDES ARTICULAÇÕES (SÍNDROME DO OMBRO DE MILWAUKEE)

McCarty *et al.* descreveram uma síndrome de artrite destrutiva do ombro que se caracteriza por ser extremamente limitante e apresentar grande derrame articular (poucos leucócitos, muitos

cristais de apatita e, às vezes, sanguinolento), predominando em mulheres idosas. O manguito rotador é reabsorvido quase por completo, e o úmero desloca-se para cima, formando uma pseudartrose com a abóbada coracoacromial. O ombro dominante é o mais envolvido, sugerindo uma contribuição mecânica para a lesão. A cabeça do úmero torna-se cística e muito deformada, e a calcificação de tecidos moles é observada em mais de 50% dos casos. A artrografia mostra múltiplos defeitos de enchimento e sinais de ruptura do manguito rotador, porém esse método invasivo de imagem tem sido substituído pela ultrassonografia e ressonância nuclear magnética na identificação da ruptura de manguito. Se um paciente tem algum implante metálico no corpo, a artrografia convencional é uma alternativa. À microscopia eletrônica, a sinóvia do ombro revela hiperplasia e degeneração fibrinoide, além das massas calcificadas (microagregados de apatita). O ombro oposto e os joelhos podem estar envolvidos no mesmo paciente.<sup>1,2,67</sup>

### Aspectos radiográficos

Em pacientes com calcificação periarticular, imagens radiodensas são facilmente visíveis em torno das articulações envolvidas (Figura 18.10). Em pacientes com doença relacionada com cristais de BCP intra-articulares, as calcificações na cartilagem hialina e meniscos não são observadas como na doença por cristais de pirofosfato de cálcio, a menos que esteja associada a ela.

### Tratamento

O tratamento conservador – com repouso da região afetada, anti-inflamatório não hormonal e corticosteroide local (intra/periarticular) – produz bons resultados. A fisioterapia, à base de calor e exercícios, mantém a mobilidade da área afetada e alivia os sintomas algícos. A extração cirúrgica de grandes depósitos periarticulares de cristais também pode ser tentada, em casos refratários.

### OUTROS CRISTAIS

Cristais de colesterol são ocasionalmente detectados na artrite reumatoide crônica, osteoartrite e bursites. Sua capacidade inflamatória ainda não foi bem estabelecida.



**FIGURA 18.10** Periartrite calcificada de ombro por cristais de apatita.



A formação espontânea de cristais de imunoglobulinas é muitas vezes assintomática e encontrada no sangue *in vitro*. A criocristaloglobulinemia sintomática é rara, considerada uma síndrome paraneoplásica, associada com mieloma múltiplo. Os pacientes têm sinais e sintomas de vasculite necrosante sistêmica, com insuficiência renal rapidamente progressiva, artrite, púrpura cutânea e ulcerações mucosas.

Artrite por depósito de cristais de corticosteroide pode ocorrer logo após infiltração articular, piorando a doença de base, e o diagnóstico é confirmado pela identificação dos cristais à microscopia óptica.

Cristais de oxalato de cálcio decorrem de defeitos enzimáticos familiares e raros (p. ex., hiperoxalúrias primárias), levando à superprodução de oxalato e à consequente deposição de cristais nas articulações e manifestações extra-articulares (espasmos arteriais reversíveis, gangrenas, cardiomiopatia, BAV completos, meningite asséptica, neuropatia periférica, anemia aplásica). Também decorrem da excreção diminuída por doença renal terminal.<sup>69-71</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kelley WN. Textbook of rheumatology. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1993.
- McCarty DJ. Arthritis and allied conditions. 10. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
- Moreira C, Pinheiro GRC, Neto JFM. Reumatologia essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
- Samara AM. Reumatologia. São Paulo: Sarvier; 1985.
- Wyngaarden JB, Smith Jr LH. In: Cecil Tratado de medicina interna. 16. ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1984.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med. 2005; 143:499-516.
- Yamanaka H, Togashi M, Hakoda M et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol. 1998; 431:13-8.
- Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, Johnson RJ. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? J Am Soc Nephrol. 2006; 17 (Suppl 2):S69-73.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Suga S et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease [Editorial]. Am J Kidney Dis. 1999; 33(2):225-34.
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum. 2006; 54:2688-96.
- Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010; 375:318-28.
- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiology. 1988; 41(3):237-42.
- Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. Rheumatology. 2009; 48:ii2-8.
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Am J Med. 1987; 82:421-6.
- Scott JT. Asymptomatic hyperuricemia. British Med J. 1987; 294:987-8.
- Riches PL, Wright AF, Ralston SH. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. Human Molecular Genetics. 2009; 18 (Review Issue 2):R177-4.
- Weaver AL. Epidemiology of gout. Cleveland Clinic J Med. 2008; 75 (Suppl. 5): S9-12.
- Crittenden DB, Pillinger MH. The Year in Gout 2010-2011. Bull NYU Hosp Joint Dis. 2011; 69(3):257-63.
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12:223.
- Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:48.
- Zhang YQ, Chaiasson CE, Chen CA et al. High humidity and high temperature increase the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2006. Annual Meeting; 2006 November 11-5; Washington, DC. Presentation 707.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gout arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004; 51:321-5.
- Dykman, D et al. Hyperuricemia and uric acid nephropathy. Arch Int Med. 1987; 147:1341-5.
- Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. Am J Epidemiol. 1995; 142(3):288-94.
- Simkin PA. Gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 1997; 9:268-73.
- Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. London: Mosby; 1994.
- Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. Am Fam Physician. 1999; 59:1799-806, 1810.
- Suresh E. Diagnosis and management of gout: a rational approach. Postgrad Med J. 2005; 81:572-9.
- Masseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. Current Pharmaceutical Design. 2005; 11:4117-24.
- Fam AG, Stein J, Rubenstein J. Gout arthritis in nodal osteoarthritis. J Rheumatol. 1996; 23:684-9.
- Akahoshi T, Marakami Y, Kitasato H. Recent advances in crystal-induced acute inflammation. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19:146-50.
- Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12:206.
- Zhang W, Doherty M et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65:1301-11.
- Schlesinger N, Baker DG, Schumacher R. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? Curr Opin Rheumatol. 1999; 11:441-5.
- Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. Rheumatology (Oxford). 2007; 46:1116.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65:1312-24.
- Keith MP, Gilliland WR. Updates in the management of gout. Am J Med. 2007; 120:221-4.
- Terkeltaub RA. Gout. N Engl J Med. 2003; 349:1647-55.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology: Guidelines for Management of Gout (Part 1 and Part 2). Arthritis Care Res. 2012; 64(10):1431-61.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. Sem Arthritis Rheum. 1998; 28:48-59.



41. Yü TF. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1982; 12:256-64.
42. Neogi T. Gout. *New Eng J Med*. 2011; 364:443-52.
43. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38:411-9.
44. EU gives initial okay to canakinumab for gouty arthritis. *Medscape*. 2013 Jan 24.
45. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:545-9.
46. Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *British Med J*. 2005; 331:623-4.
47. Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:13-21.
48. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011; 306:711.
49. Pegloticase (Krystexxa) IV infusion. Arthritis Advisory Committee Meeting. 2009 June 16. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM167777.pdf>
50. American College of Rheumatology Hotline: Pegloticase and concomitant urate-lowering therapies. [http://www.rheumatology.org/publications/hotline/2012\\_01\\_18\\_pegloticase.asp](http://www.rheumatology.org/publications/hotline/2012_01_18_pegloticase.asp)
51. Richette P, Briere C et al. Safety and efficacy of rasburicase in patients with tophaceous gout and intolerant or unresponsive to allopurinol. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2006, Annual Meeting; 2006 November 11-15. Washington, DC. Presentation 704.
52. Pinheiro GRC. Revendo a orientação dietética na gota. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(3):157-61.
53. Agudelo CA, Wise CM. Crystal-associated arthritis. *Clin Geriatric Med*. 1998; 14:495-513.
54. Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs Aging*. 1998; 13:229-43.
55. Rosenthal AK, Ryan LM, McCarty DJ. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout and articular chondrocalcinosis. In: *Arthritis and Allied Conditions*, 15. ed, Koopman, WJ, Moreland, LW (Eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2373.
56. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1992; 22:188-202.
57. Rosenthal AK. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:158-62.
58. Doherty M, Watt I, Dieppe PA. Localised chondrocalcinosis in post-meniscectomy knees. *Lancet*. 1982; 1:1207.
59. Cobeta-Garcia JC, Gascon A, Iglesias E, Estopinan V. Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:748.
60. McCarty DJ. Crystals and arthritis. *Disease-a-Month* 1994; 40:252-99.
61. Disla E, Infante R, Fahmy A et al. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intra-articular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:1302.
62. Geelhoed GW, Kelly TR. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1989; 106:1036.
63. Bilezikian J, Auerbach G, Connor T et al. Pseudogout after parathyroidectomy. *Lancet*. 1973; 1:445.
64. Malnick SDH, Ariel-Ronen S, Evron E, Sthoeger ZM. Acute pseudogout as a complication of pamidronate. *Ann Pharmacother*. 1997; 31:499.
65. Adamson TC, Resnik CS, Guerra J et al. Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features. *Radiology*. 1983; 147:377.
66. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:571.
67. Alvarellos A, Spilbert I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986; 13:804.
68. Schumacher HR, Smolyo AP, Tse RL, Maurer K. Arthritis associated with apatite crystals. *Ann Int Med*. 1977; 87:411-6.
69. Schumacher HR. Crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 1997; 9:251-2.
70. Rull M. Calcium crystal-associated diseases and miscellaneous crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 1997; 9:274-9.
71. Reginato AJ, Falasca GF, Usmani Q. Do we really need to pay attention to the less common crystals? *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11:446-52.



## Doenças osteometabólicas

Adriana Maria Kakehasi

João Francisco Marques Neto

Tatiana Freitas Tourinho

*"Chon era parte da criadagem e da rua. Tinha chegado de Barrancas com meus avós quando ainda era menina, havia acabado de se criar na cozinha, mas assimilada à família, e o trato que lhe davam era o de uma tia guardiã e acompanhante, desde que fez a peregrinação à Província com minha mãe apaixonada. Em seus últimos anos mudou-se para um quarto só dela na parte mais pobre do povoado, pela graça de sua pura vontade, e vivia de vender pelas ruas desde o amanhecer as bolas de massa de milho moído para as broas, com um pregão que se tornou familiar no silêncio da madrugada: 'As massinhas geladas da velha Chon...'*

*"Tinha uma bela cor de índia e desde sempre parecia pele e osso, e andava com os pés descalços, com um turbante branco e envolta em lençóis engomados. Caminhava muito devagar pelo meio da rua, com uma escolta de cachorros mansos e calados que avançavam dando voltas ao seu redor. Terminou incorporada ao folclore do povoado. Num carnaval apareceu um disfarce idêntico a ela, com seus lençóis e seu pregão, embora não tenham conseguido domar uma guarda de cães como a dela. Seu grito de massinhas geladas tornou-se tão popular que virou motivo de uma canção de sanfoneiros. Certa manhã infeliz dois cachorros bravos atacaram os seus cães com tamanha ferocidade que Chon caiu no chão com a espinha dorsal fraturada. Não sobreviveu, apesar dos muitos recursos médicos que meu avô procurou por ela."*

GABRIEL GARCÍA MÁRQUEZ, VIVER PARA CONTAR

### OSTEOPOROSE

#### CONCEITO ATUAL

A osteoporose é uma desordem esquelética cuja principal característica é o comprometimento da força ou resistência óssea, predispondo ao aumento do risco de fratura.<sup>1</sup> Para a diminuição progressiva da resistência contribuem a redução da massa óssea e alterações estruturais na microarquitetura das trabéculas ósseas. Um aspecto particular da osteoporose é a normalidade da taxa entre os componentes mineral e orgânico da matriz óssea, que a distingue da osteomalácia, doença caracterizada por deficiência relativa da mineralização em relação ao conteúdo colágeno do osso. Pode ser dividida em primária e secundária: a primeira está associada ao envelhecimento de homens e mulheres e, na segunda, diversas doenças sistêmicas ou condições de saúde aceleram a perda óssea. A consequência mais relevante da osteoporose é a ocorrência da fratura por fragilidade, sendo as mais comuns as fraturas vertebrais, do punho e do fêmur. Atualmente, o diagnóstico de osteoporose é feito através da utilização de desfecho clínico, determinado pela ocorrência de fratura por fragilidade, ou por desfecho intermediário, isto é, o critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) pelo qual os pacientes apresentam densidade mineral óssea igual ou abaixo de -2,5 desvios-padrão (DP) em

relação à média observada na população jovem, em medidas pela absorciometria de raios X de dupla energia (DXA).<sup>2</sup> Existe uma correlação inversa entre baixa densidade óssea e risco de fraturas, sendo que o risco de fratura vertebral dobra a cada diminuição de um DP na massa óssea.<sup>3</sup>

#### EPIDEMIOLOGIA

É a enfermidade do esqueleto de maior incidência mundial e a segunda causa de morbidade musculoesquelética nos idosos.<sup>4</sup> Constitui grande problema de saúde pública, ocasionando enorme impacto econômico e social. Estudos brasileiros em mulheres na pós-menopausa têm mostrado prevalência de osteoporose em torno de 25%<sup>5</sup> e mortalidade para fratura de quadril em torno de 21%-30%.<sup>6,7</sup> Estima-se que 5,5 milhões de brasileiros tenham osteoporose e que ocorram 1,6 milhão de fraturas secundárias à osteoporose por ano: 200 mil do quadril, 400 mil vertebrais e 1 milhão do punho. Ocorre preferencialmente em pessoas idosas e mulheres após a menopausa. Acomete cerca de 1/3 das mulheres na fase pós-menopausa e isso ocorre devido ao predomínio da perda ou reabsorção sobre o ganho ou a formação do tecido ósseo. A perda óssea mais significativa ocorre nos primeiros 5 anos após a menopausa, quando passa de 0,2%-0,5% ao ano para 2%-10% no mesmo período.



Em geral, as mulheres negras, obesas e ativas apresentam massa ou densidade mineral óssea (DMO) maior que as brancas, asiáticas, magras e sedentárias. Cerca de 2/3 das mulheres brancas com 50 anos têm baixa DMO, com registros de 25% de fratura por fragilidade nessa idade e 40% aos 70 anos. O risco de osteoporose praticamente dobra a cada década de vida. Segundo a OMS, em 2020 haverá mais de 1 bilhão de idosos no mundo, e 710 milhões deles estarão nos países subdesenvolvidos. No Brasil, o último censo de 2010 mostrou uma população total de 190 milhões, sendo 21 milhões de idosos (60 ou mais anos de idade), representando 11,3% da população total.<sup>8</sup> A estimativa para 2020 é de 30,9 milhões de idosos e, para 2025, de 32 milhões. Entre os muito idosos, as mulheres predominam, correspondendo a 60% daqueles com mais de 80 anos e a 58% dos centenários.

O risco de sofrer uma fratura por osteoporose pelo resto da vida na mulher após os 50 anos é de 35,7%, maior que o risco de ter câncer de mama, ovário ou endométrio.<sup>9</sup> No homem, esse risco é de 13%, o mesmo de vir a ter câncer de próstata. Estima-se que a incidência de fraturas de quadril na população brasileira varie de 5,6-13 e 12,4-27,7 para cada 10.000 habitantes para homens e mulheres, respectivamente.<sup>10-12</sup>

A fratura típica da osteoporose é a fratura por fragilidade, definida por ocorrer após os 50 anos de idade em sítios ósseos característicos e ocasionada por queda da própria altura ou menos (baixo impacto). As mais comuns são a do rádio distal (Colles), coluna vertebral e fêmur proximal. A fratura de quadril é a mais grave, pois 12%-20% morrem 1 ano após a fratura e 50% dos sobreviventes ficam incapacitados.<sup>13</sup> Após a ocorrência de fratura, relato de medo, ansiedade e depressão é comum em mulheres com osteoporose, e pouco valorizado quando se avalia o impacto da doença. No Brasil, o Promaff, projeto multicêntrico de avaliação de fraturas de fêmur, coordenado pelo grupo de estudos da Unicamp, demonstrou em 2002 que a abordagem clínica da fratura de fêmur por osteoporose em todas as regiões geográficas do país é desastrosamente negligente. Dos pacientes fraturados, 91,3% após a resolução cirúrgica da fratura não eram encaminhados ao tratamento da doença que causou a fratura.

O uso de glicocorticoide é a principal causa de osteoporose secundária, acometendo aproximadamente 30% dos indivíduos que são tratados com esse grupo de medicamento por pelo menos 6 meses. Estima-se que as fraturas ocorram em 30%-50% das pessoas tratadas cronicamente com corticoide. Além dos efeitos indesejáveis do glicocorticoide, a densidade mineral óssea também sofre influência da doença de base como, por exemplo, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal.

Devido à elevação da expectativa de vida e ao aumento da população idosa no mundo, os custos financeiros e humanos associados a fraturas osteoporóticas se multiplicarão de forma exponencial nos próximos anos.

## PATOGÊNESE

O osso é um tecido complexo e ativo que proporciona suporte mecânico para músculos e articulações, proteção dos órgãos internos, comporta-se como reservatório mineral essencial para a homeostase do cálcio e abriga nichos necessários para hematopoese. Seu metabolismo é regulado por uma interação

complexa entre células e por um conjunto de hormônios, citocinas e fatores de crescimento. O equilíbrio desses processos garante a adequação de suas múltiplas funções e, caso se alterem ao longo do tempo, resultam no aumento do risco de fraturas.

Genética e meio ambiente contribuem para a saúde óssea. Alguns elementos, por exemplo, o tamanho e a forma do esqueleto, são determinados em grande parte por genes, e erros genéticos podem resultar em defeitos ósseos congênitos. Fatores externos, como dieta e exercícios, são fundamentais na manutenção da estrutura e qualidade ósseas, e constituem itens modificáveis.

O crescimento ósseo e sua função como depósito e regulador do metabolismo mineral são influenciados por diversas substâncias e hormônios, influenciando-o positiva ou negativamente. Além disso, a normalidade funcional de órgãos como os rins e o trato gastrointestinal é determinante fisiológico do esqueleto. Diversas causas de osteoporose e fraturas por fragilidade sofrem influências desses fatores e serão expostas nos tópicos seguintes (Tabela 19.1).

## Composição e densidade mineral óssea

O tecido ósseo é uma estrutura orgânica ativa da qual fazem parte os componentes orgânico e mineral (Figura 19.1).

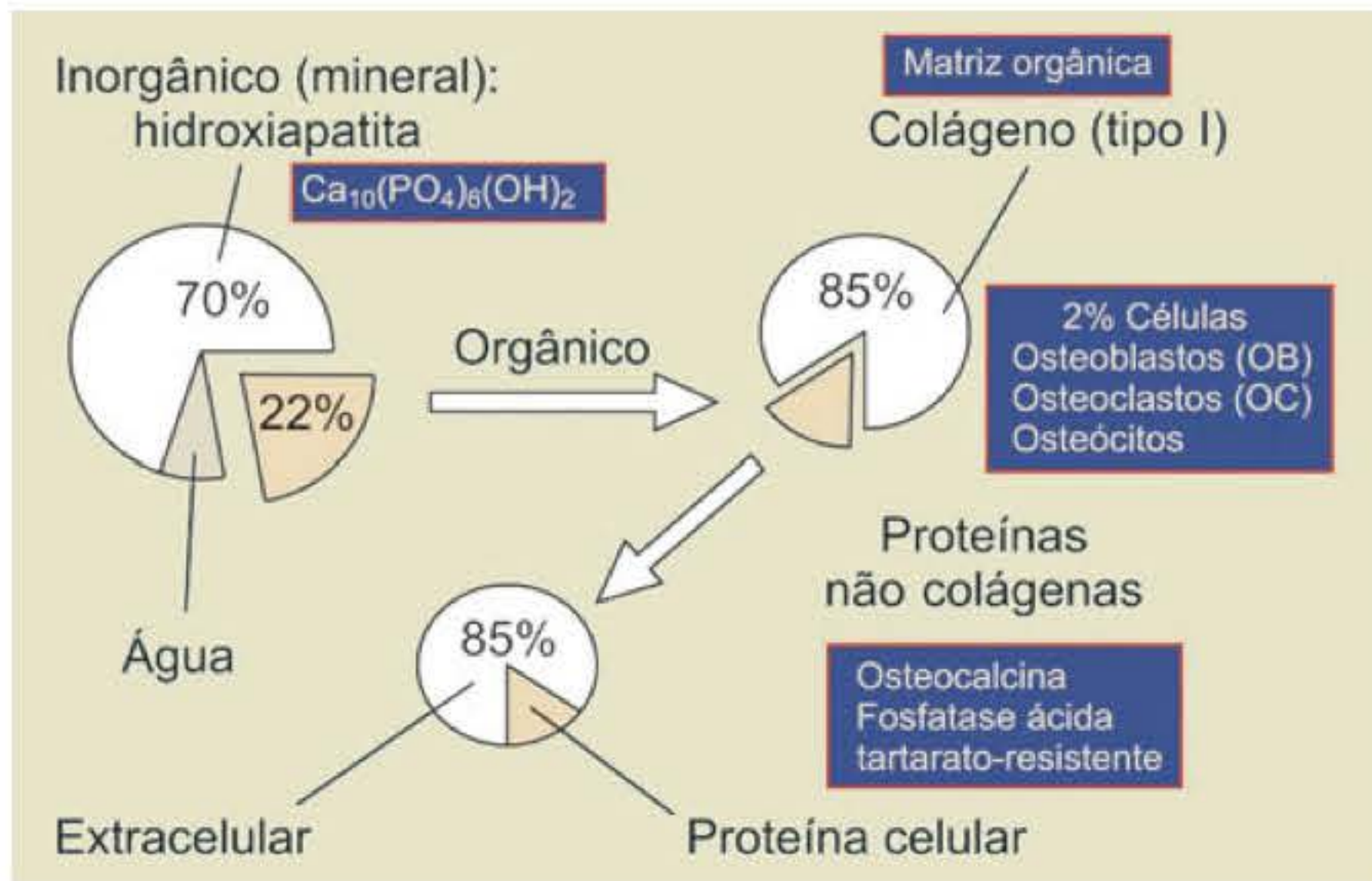
Setenta por cento do tecido ósseo é mineral, representado pela hidroxiapatita, cuja fórmula química é  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  e que corresponde a 90%-95% do conteúdo mineral ósseo (CMO) – Figura 19.2).

A água representa 8%, e o componente orgânico, os 22% restantes; neste, 95% são colágeno tipo I. Assim, a matriz extracelular é constituída principalmente de fibras colágenas tipo I e cristais de hidroxiapatita. As células responsáveis pela formação e reabsorção ósseas são de 2 tipos: os osteoclastos, de origem

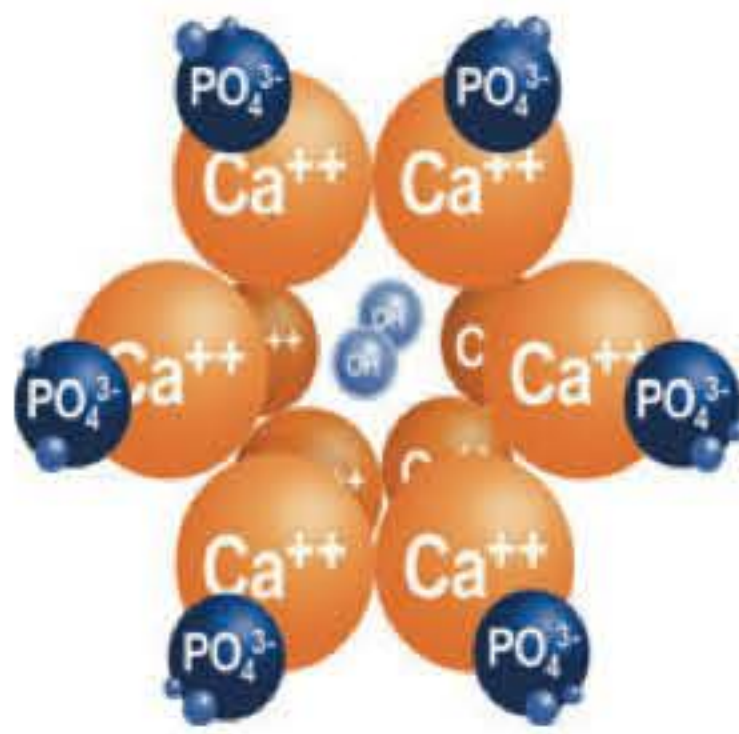
**TABELA 19.1** Causas de perda óssea/baixa massa óssea e fatores associados às fraturas osteoporóticas

Falência em desenvolver ou manter esqueleto saudável
Pico de massa óssea desfavorável – genética Ingesta inadequada dos nutrientes ósseos – cálcio, fósforo, vitamina D, má nutrição Hábitos de vida – sedentarismo, tabagismo, etilismo, medicamentos/hormônios
Aumento da reabsorção óssea
Deficiência estrogênica Deficiência de cálcio, vitamina D, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo Produção local de citocinas ou fatores reabsortivos (doenças inflamatórias/neoplasias)
Diminuição da formação óssea
Idade Deficiência de fatores ou hormônios (deficiência de GH)
Aumento do risco de quedas
Sarcopenia Medicamentos Ambiente desfavorável Distúrbios do equilíbrio, visão, medicamentos





**FIGURA 19.1** Composição óssea normal.



**FIGURA 19.2** Molécula de hidroxiapatita.

hematopoética e responsáveis pela reabsorção óssea, e os osteoblastos, provenientes de células mesenquimais, produtores da matriz óssea.

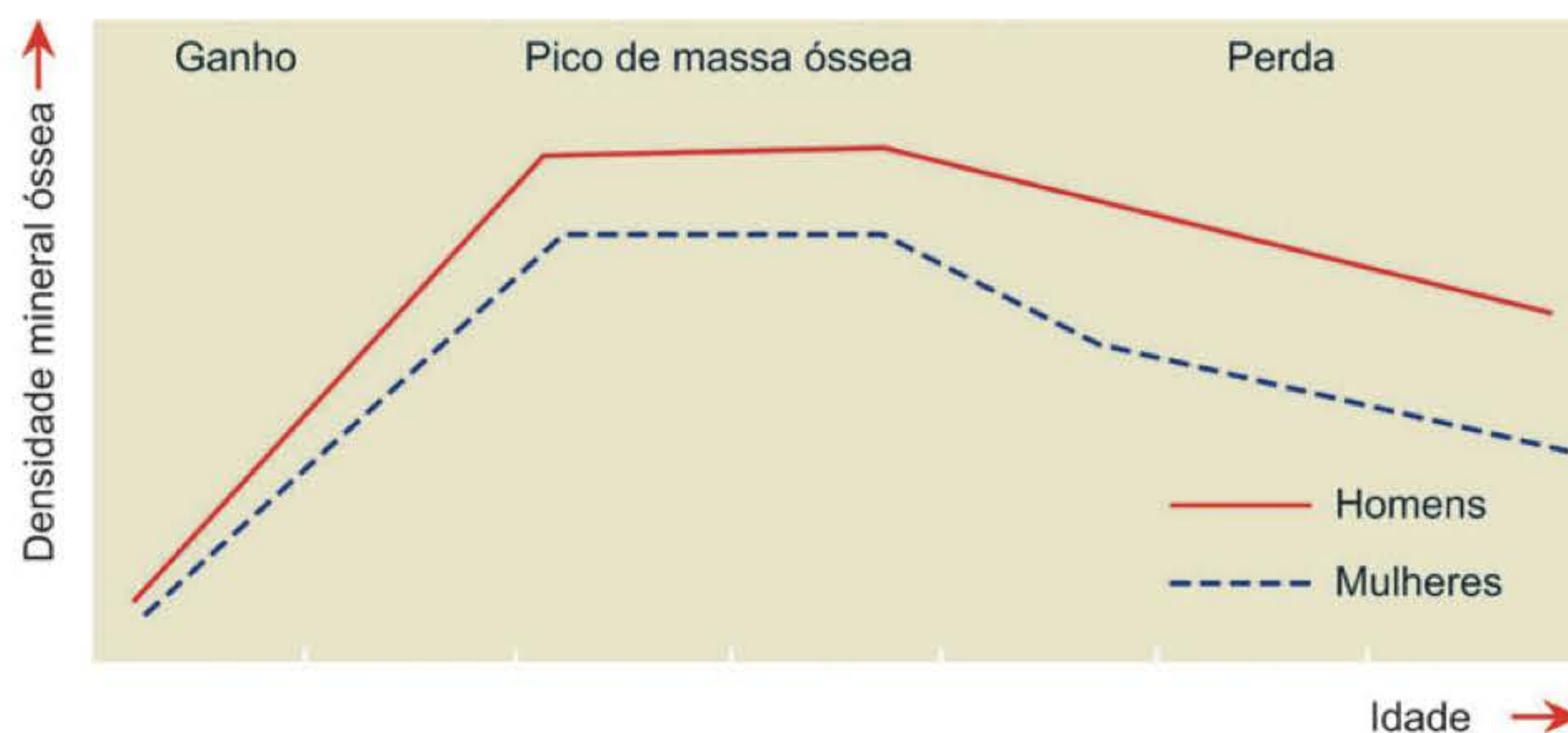
O tecido ósseo se organiza nas formas cortical ou trabecular e está em constante remodelação através de processos inter-relacionados de reabsorção e formação óssea, mediados pelas células ósseas. Cerca de 3%-25% do esqueleto passa pelo processo de remodelação anualmente. A importância da remodelação óssea está na necessidade de modelação e adaptação óssea em resposta a forças biomecânicas, na renovação do osso velho por osso novo e mais resistente, e na consolidação de microfraturas. Além disso, tem importância na manutenção da homeostasia do cálcio e do fósforo.

Durante a infância e adolescência, esse processo apresenta um balanço positivo em favor da formação, que resulta no crescimento e aumento volumétrico dos ossos. Por volta dos 25-30 anos há um equilíbrio entre a formação e reabsorção, momento chamado de “pico de massa óssea”, denotando o máximo de massa óssea que o indivíduo atinge em toda a sua vida. Após esse período, a reabsorção óssea começa a superar a formação, acarretando uma perda óssea média em torno de 0,5% ao ano. Na mulher, pode ocorrer aumento de até 10 vezes na velocidade de perda anual nos primeiros 5 anos após a menopausa, reduzindo para 1%-3% nos anos posteriores (Figura 19.3).

Respondendo por 70% da resistência óssea, a densidade mineral óssea (DMO), por sua vez, é a razão entre a massa óssea ou conteúdo mineral ósseo (CMO) e a área ou região espacial que ele ocupa, sendo expressa em g/cm<sup>2</sup>. Depende basicamente do pico de massa óssea, atingido na segunda década de vida, e da quantidade da perda subsequente, ambos fortemente influenciados pela genética, cerca de 70%. Os outros 30% são fatores ambientais, como hábitos e estilo de vida. Baixa DMO é o mais importante e preciso fator preditivo para risco de fratura. O estudo NORA (National Osteoporosis Risk Assessment) avaliou aproximadamente 200 mil mulheres americanas na pós-menopausa, identificando baixa DMO (T score < -1) em 31% das mulheres de 50-64 anos de idade e em 62% das mulheres de 65-99 anos.<sup>14</sup> Os autores demonstraram que o risco relativo de fratura osteoporótica no ano subsequente à mesma foi 1,5 para cada desvio-padrão da DMO em ambos os grupos etários. Em um estudo de metanálise, Hochberg *et al.* avaliaram 18 ensaios duplo-cegos randomizados e comparados com placebo, em um total de 2.415 mulheres com fratura não vertebral incidental.<sup>15</sup> Aumentos na DMO se associaram a menor risco de fratura não vertebral. Cada 1% de aumento na DMO da coluna vertebral em 1 ano foi associado a redução de 8% no risco de fratura.

### Qualidade óssea

Qualidade óssea se refere ao estado da microarquitetura do tecido ósseo e ao seu grau de mineralização. A trama de colágeno tipo 1 e a estrutura mineral que compõe o osso são responsáveis pela sua resistência. O tamanho e a disposição dos cristais de



**FIGURA 19.3** Curva de massa óssea ao longo da vida.



hidroxiapatita presentes na matriz mineral determinam a rigidez óssea, e o colágeno contribui para a flexibilidade óssea, permitindo absorção de energia frente a um impacto.<sup>16</sup> O exemplo de que um defeito na composição do colágeno da matriz pode determinar aumento na fragilidade óssea é o polimorfismo no sítio de ligação do fator de transcrição Sp1 no gene COL1A1, que vai determinar a redução da massa óssea vertebral. Também o colágeno anormal na matriz osteoide, com maior quantidade do homotrímero alfa-1, associado à redução da resistência óssea, pode ser encontrado em heterozigotos Ss, quando comparados com homozigotos SS. Informações como essas certamente auxiliarão na seleção de pacientes para as diferentes alternativas terapêuticas disponíveis, assegurando êxito e melhor adesão do paciente ao tratamento.

### Mineralização

A mineralização óssea se faz à custa da hidroxiapatita, composta em 39% por cálcio e 17% por fosfato. Elemento fundamental em toda função celular, o cálcio corporal se encontra 99% depositado no esqueleto, que também retém 80% do fosfato.

O paratormônio (PTH) é produzido por pequenas glândulas paratireoides que controlam precisamente o nível de cálcio no sangue. Elas são sensíveis a pequenas mudanças na concentração de cálcio, de modo que na situação de hipocalcemia há aumento da secreção de PTH. Ele então age nos rins, diminuindo a secreção de cálcio e estimulando a produção da forma ativa da vitamina D (1,25OH vitamina D ou calcitriol) que aumenta a absorção intestinal de cálcio. No osso, o PTH promove a liberação de cálcio dos ossos para a corrente sanguínea.

A vitamina D regula o metabolismo do cálcio e do fósforo, facilitando a absorção pelo intestino delgado e, sob controle do PTH, potencializa a mobilização do cálcio do osso e diminui sua eliminação renal.

O hormônio do crescimento (GH) é também um importante regulador do crescimento esquelético. Além de atuar diretamente no osso, ele age estimulando a produção de outro

hormônio chamado *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), que é produzido em grande quantidade no fígado e lançado na circulação. Ambos os hormônios aceleram o crescimento esquelético na puberdade.

O hormônio tireoidiano aumenta a produção de energia de todas as células do corpo, incluindo as células ósseas. Há aumento das taxas de formação óssea e reabsorção, e sua deficiência pode prejudicar o crescimento em crianças, enquanto excessiva quantidade de hormônio da tireoide pode levar a reabsorção óssea exagerada.

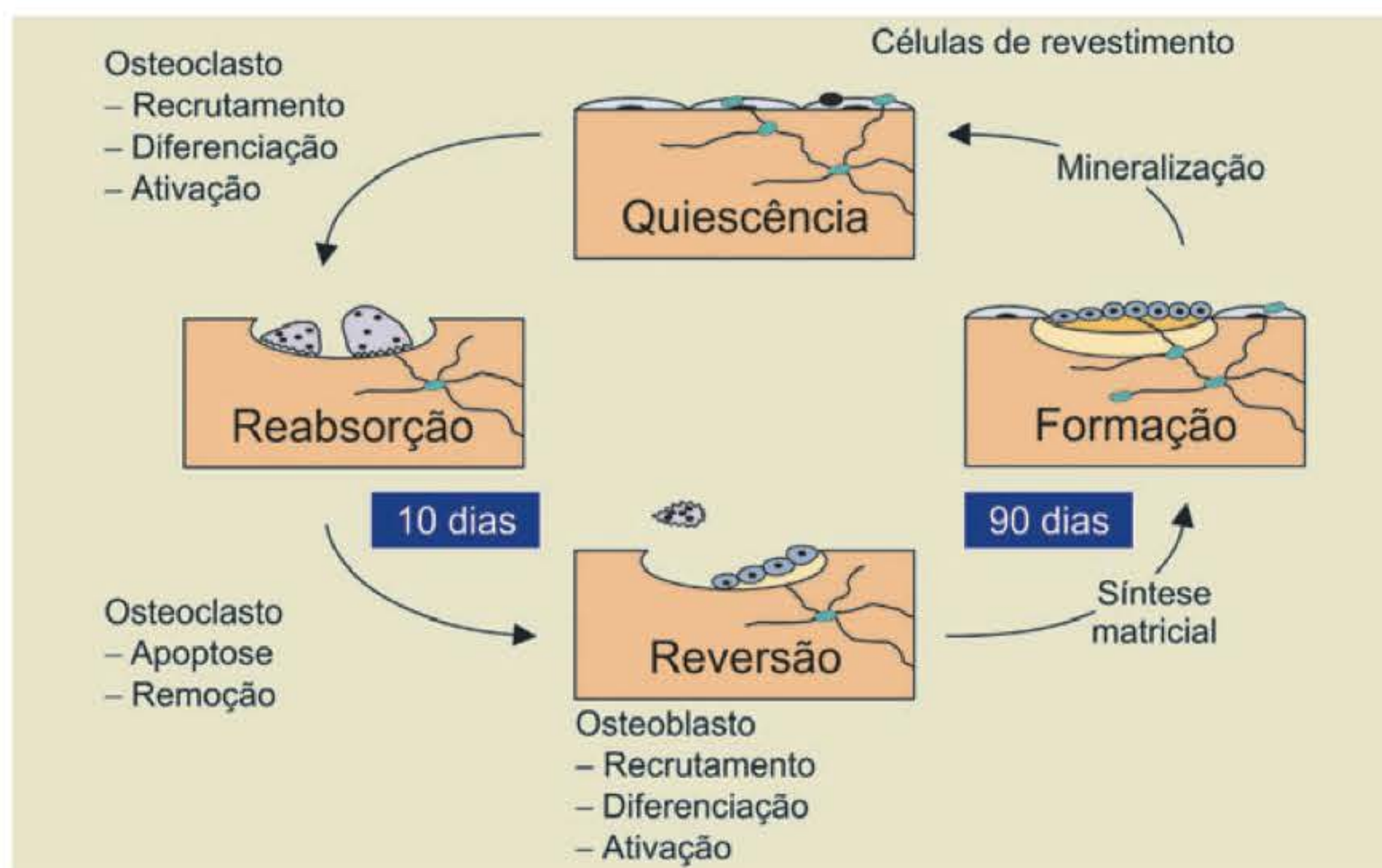
O cortisol tem complexos efeitos sobre o esqueleto e pequenas quantidades são necessárias para o desenvolvimento ósseo normal.

### Microarquitetura

A microarquitetura do esqueleto apresenta diferenças na organização espacial do CMO. Duas apresentações estruturais são descritas: trabecular e cortical. O osso trabecular ou esponjoso representa 80% do CMO; o cortical, apenas 20%. Osso trabecular se encontra nas vértebras (40%), no calcâneo (95%) e nas extremidades dos ossos longos, como colo do fêmur (40%), rádio distal (25%) e ultradistal (80%). Apresenta maior superfície de exposição que o osso cortical, envolvendo mais unidades funcionais no processo de remodelação óssea; por isso, sua atividade metabólica é cerca de 3-10 vezes maior que a do osso cortical.

### Remodelação óssea

O tecido ósseo está em contínuo e dinâmico processo de renovação, que tem por finalidade garantir a adequação às influências do crescimento e de cargas mecânicas, manutenção da homeostase mineral e regulação do ambiente medular ósseo. Trata-se de processo de remodelação que ocorre na superfície do tecido ósseo (Figura 19.4). Tem início com o aparecimento de áreas chamadas unidades multicelulares básicas (*basic multicellular*



**FIGURA 19.4** Remodelação óssea.



*units*, BMUs), seguido de neoformação óssea pelos osteoblastos (OB).<sup>17</sup> Esses fenômenos de formação e reabsorção apresentam ritmo circadiano, sendo a reabsorção mais intensa durante o repouso noturno. Inicia-se com a ativação das células precursoras dos osteoclastos (OC), gerando uma sequência de eventos, como liberação de citocinas sinalizadoras e de ativação celular, necessárias à interação entre as células fagocitárias e formadoras.

O receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ -B (RANK) é uma proteína expressa nas superfícies de precursores de OC e de OC maduros em resposta a uma variedade de influências, incluindo fatores de transcrição e citocinas, como o fator estimulador de colônia de macrófago (M-CSF).

O OB, por sua vez, expressa o ligante do RANK (RANKL) que se conecta ao RANK nos OC.<sup>18</sup> O RANKL faz parte da superfamília do TNF (TNFSF11) e é a citocina-chave indutora da diferenciação e maturação das células precursoras em osteoclastos. Além dos OB, células dendríticas ativadas nas células do estroma, fibroblastos sinoviais e linfócitos T ativados também a expressam como ligante transmembrana.

Hormônio da paratireoide (PTH), interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) alfa e numerosos outros hormônios, citocinas e fatores de crescimento estimulam a maturação de osteoclastos através do estímulo à expressão de RANKL pelos osteoblastos. Os OB também produzem osteoprotegerina (OPG), um receptor chamariz solúvel que se liga o RANKL e o impede de se ligar ao RANK, limitando assim a formação de osteoclastos. As concentrações relativas de RANKL e OPG, portanto, determinam a extensão da proliferação e diferenciação de OCPs e, assim, a massa óssea.<sup>19</sup> Com a ativação dos OC tem início uma fase de 10 dias em que ocorre a reabsorção. O OC reconhece uma sequência proteica específica da matriz óssea através de proteínas chamadas integrinas e adere ao osso. Transformações do citoesqueleto do OC também necessárias à adesão óssea são mediadas em parte pela proteína tirosina-quinase Src, ativada em resposta à interação RANK/RANKL.<sup>18</sup> O OC, com sua borda em escova, recobre uma área selada do osso e, através da secreção de proteases e íons  $H^+$  e  $Cl^-$ , atua digerindo a matriz óssea.<sup>20</sup> A cathepsina K é uma protease-chave secretada pelo OC que degrada o colágeno. Partículas expostas na superfície do tecido osteoide e hidroxiapatita são então fagocitadas e degradadas por hidrólise lisossomal, sendo posteriormente excretadas para o extracelular, assim como ocorre com o cálcio liberado do tecido ósseo. A seguir vem a fase de formação, que dura cerca de 90 dias e é executada pelos OB, responsáveis pela síntese da matriz orgânica, preenchendo a lacuna de Howship. O processo de formação óssea é estimulado pela vitamina D e pelos pulsos intermitentes de PTH e, por outro lado, pode ser suprimido pelos glicocorticoides. Os OB produzem a matriz extracelular contendo colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, entre outras proteínas. Só depois se dá a mineralização da matriz orgânica, estimulada pela presença de cálcio, vitamina D e fosfato.

A remodelação óssea é coordenada pelas células, mas a matriz orgânica, através das fibras colágenas, basicamente tipo I e elásticas, interfere na conectividade entre as trabéculas, gerando os moldes de formação. Estas são as verdadeiras unidades funcionais, que, em conjunto com outros elementos, participam da promoção da resistência e força do tecido ósseo. Esse processo fisiológico promove um arranjo da arquitetura muito especial

e confere plasticidade ao esqueleto, propriedade biomecânica fundamental para proteção ao trauma.

Os osteócitos são células igualmente importantes no metabolismo ósseo. Constituem mais de 90% das células ósseas e estão embebidos na matriz mineralizada. Funcionam como sensores de microtraumas e estresse mecânico, expressam fatores que regulam o metabolismo do fosfato e são responsáveis pela secreção de esclerostina.<sup>21</sup>

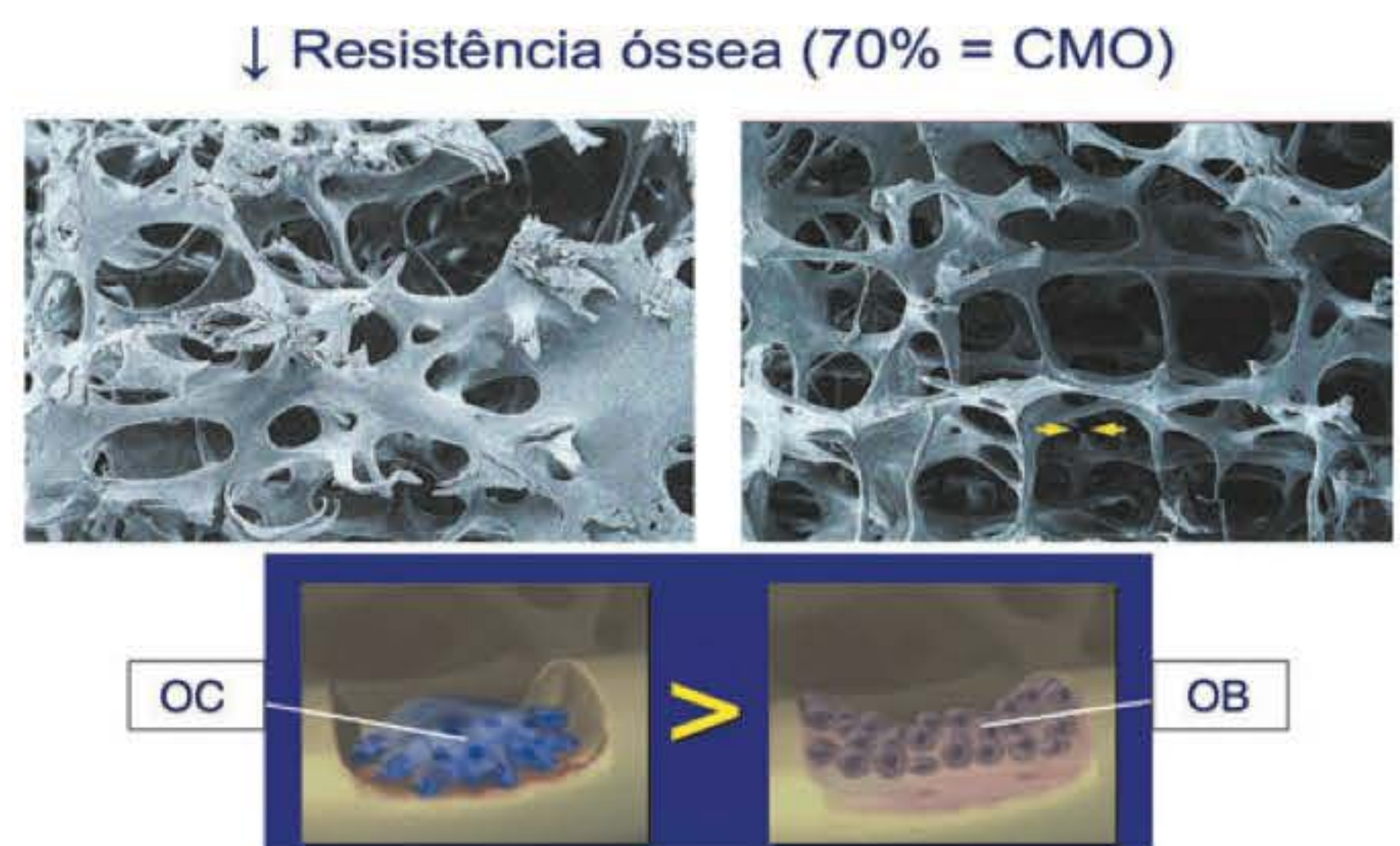
Na osteoporose predomina a reabsorção sobre a formação. Como consequência, o preenchimento das lacunas de Howship e dos canais haversianos é incompleto, provocando afilamento das trabéculas e redução da DMO, gerando um osso frágil, de qualidade óssea ruim e suscetível a fraturas (Figura 19.5).

### Resistência óssea

Resistência óssea é o conjunto de propriedades do tecido ósseo que lhe confere capacidade de absorver choque, gerar força resultante e amortecer impacto, proporcionando proteção contra o trauma. Essa condição depende especialmente da densidade e da qualidade do osso. A densidade mineral óssea é a principal responsável pela consistência do material que compõe o osso e que, associada a outras propriedades biomecânicas, como rigidez e plasticidade, conferem a ele a capacidade de suportar traumas. A qualidade óssea é determinada pela microarquitetura (geometria), remodelamento (*turnover*), acúmulo de dano (microfraturas) e mineralização. Na osteoporose, a baixa resistência óssea torna o osso mais frágil e vulnerável ao trauma, aumentando o risco de fraturas. Portanto, a osteoporose é forte determinante da ocorrência de fraturas.

### Desequilíbrio na remodelação óssea

A associação entre osteoporose primária e menopausa foi descrita em 1940.<sup>22</sup> O  $17\text{-}\beta$  estradiol estimula a proliferação de pré-OB, ao mesmo tempo em que suprime a apoptose de OB e osteócitos. O estrógeno, ao ativar o receptor de estrógenos  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), também modula a expressão de RANKL e OPG, ao induzir a expressão e a secreção de OPG. Culturas de células Mk CD34 tratadas com estrógeno mostraram aumento de 3 vezes na expressão de OPG e redução de 2,3 vezes na expressão de RANKL.



**FIGURA 19.5** Osteoporose.



**FIGURA 19.7** Regulação da formação e atividade dos osteoclastos.



- Interferência na via da proteína morfogenética óssea (*bone morphogenic proteins* – BMP).
- Estimula a diferenciação de células estromais da medula óssea em direção a adipócitos em vez de osteoblastos.
- Diminuição da apoptose dos OC por aumento da expressão de RANKL.
- Supressão da produção de OPG.

Além de todos os efeitos ósseos citados, os glicocorticoides ainda levam à miopatia, diminuem a absorção intestinal e a reabsorção tubular renal de cálcio.

Estudos têm demonstrado que OB e OC produzem óxido nítrico (NO), e sabe-se que elevadas concentrações de NO diminuem a reabsorção óssea. Isso acontece, em parte, porque o NO estimula a OPG, que, ao se ligar ao RANKL, impede sua ligação ao RANK e a consequente ativação osteoclástica.<sup>25</sup> Observa-se que agentes ativadores de óxido nítrico, como monóxido de nítrico, aumentam a DMO e níveis de fosfatase alcalina óssea, e diminuem o telopeptídeo N urinário. Até o momento, estudos cujos desfechos clínicos foram ocorrência de fraturas mostraram resultados conflitantes.<sup>25</sup>

### Interação entre as vias Wnt, Bmp e esclerostina

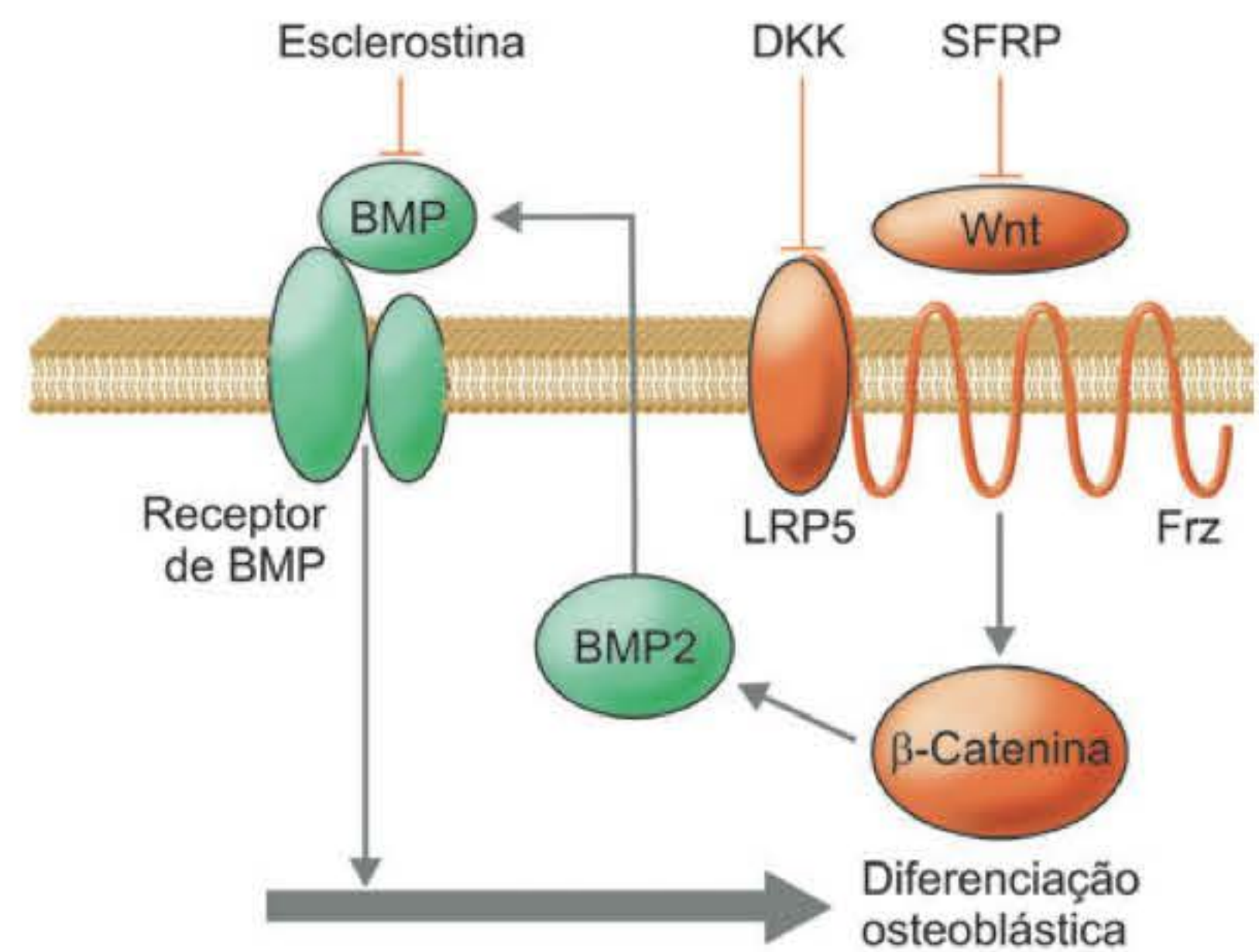
Os ligantes Wnt são um grupo de 19 glicoproteínas que ativam receptores celulares e, com isso, induzem cascatas de sinalização intracelular que controlam a expressão de genes. As vias de sinalização Wnt podem ser divididas em canônica e não canônica. A via intracelular canônica ocorre através de estabilização da  $\beta$ -catenina, enquanto vias não canônicas trabalham independentemente da  $\beta$ -catenina. A via de sinalização Wnt canônica é a via mais bem caracterizada quanto ao seu papel e potencial terapêutico em doenças ósseas.<sup>26</sup>

Ligantes Wnt canônicos (Wnt 1, 3a e 8) ligam-se aos receptores *Frizzled* (frisado) e ao correceptor chamado proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP) 5 ou 6, levando à fosforilação da proteína intracelular Dvl. Dvl fosforilada inibe a fosforilação de  $\beta$ -catenina pelo GSK3 $\beta$  no citoplasma. Como resultado, a  $\beta$ -catenina se mantém estável e é translocada para o núcleo, onde exerce função reguladora sobre a expressão de diversos genes (Figura 19.8).

O papel das proteínas Wnt no esqueleto se baseia no fato de que a ativação da via Wnt em células mesenquimais reprime a diferenciação celular para adipócitos e condrócitos enquanto promove a diferenciação, a proliferação e a atividade de mineralização para a linhagem osteoblástica. Além disso, ao aumentar a taxa entre OPG e RANKL, a ação da  $\beta$ -catenina reprime a osteoclastogênese.<sup>27</sup>

Dois inibidores conhecidos, Dkk-1 e esclerostina (SOST), se ligam a LRP-5 e LRP-6, e bloqueiam a sinalização da via Wnt. Nessas condições, a inibição da proteína intracelular GSK3 não ocorre e a  $\beta$ -catenina é degradada, tornando impossível a localização nuclear e a transcrição gênica pelas proteínas Wnts.

É interessante ressaltar que há uma interação entre a via Wnt e outras vias que regulam a diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais. As proteínas morfogenéticas ósseas podem antagonizar ou contribuir para a diferenciação induzida pela via Wnt.<sup>28</sup> Estudos têm demonstrado que as vias Wnt e



**FIGURA 19.8** Interação das vias de sinalização Wnt, BMP e esclerostina. Adaptada de Krishnan V. J Clin Invest. 2006; 116(5): 1202-1209.

BMP têm alvos comuns para a diferenciação osteogênica e que a função normal da via Wnt é necessária para a diferenciação osteoblástica induzida pelas BMPs.<sup>29</sup>

### DIAGNÓSTICO

A osteoporose é considerada “epidemia silenciosa”, pois não apresenta quadro clínico evidente. Até o advento da densitometria óssea, o diagnóstico era feito quando já havia ocorrido uma fratura. Embora seja doença de alta prevalência, associada a má qualidade de vida e alto risco de fratura e morte, continua indevidamente diagnosticada e tratada. Menos de 1/3 dos indivíduos com deformidades vertebrais procura assistência médica nos Estados Unidos e, frequentemente, pacientes atendidos por fraturas recebem alta hospitalar sem tratamento para osteoporose.

O diagnóstico adequado inclui a identificação de fatores de risco para osteoporose e fraturas, e a indicação de exames complementares, que incluem a realização da densitometria óssea e a avaliação laboratorial, esta, fundamental para exclusão de causas secundárias.

### Fatores de risco

Dos fatores ambientais, o fumo e o uso de corticoide, pela alta prevalência, têm se destacado como importantes fatores de risco para fraturas. Tabagismo e hipogonadismo são as principais causas de osteoporose masculina. Osteoporose induzida por corticoide é a primeira causa de osteoporose secundária e a segunda causa de osteoporose na mulher. Realização de densitometria óssea, uso de cálcio e vitamina D, e eventualmente bisfosfonatos, são recomendações para prevenção de osteoporose nos pacientes que forem utilizar corticoide por período prolongado.

A existência de fratura prévia aumenta até 5 vezes o risco de uma nova fratura, e cerca de 20% podem sofrer uma nova fratura no primeiro ano após a primeira fratura. Sarcopenia (diminuição da quantidade e qualidade da massa magra) é um fator de risco importante no idoso porque, além de se associar à baixa massa óssea, também compromete os movimentos e a marcha, facilitando as quedas.



Além disso, são importantes fatores de risco a história familiar de fraturas osteoporóticas, a menopausa precoce ou outra causa de hipogonadismo feminino ou masculino, alcoolismo, baixo índice de massa corporal (IMC), hiperparatireoidismo, artrite reumatoide, mielopatia, doença inflamatória intestinal e uso de medicamentos, como anticonvulsivantes e heparina.<sup>30</sup>

### Avaliação laboratorial

Análise laboratorial (sangue e urina) pode auxiliar na avaliação de indivíduos com baixa massa óssea, auxiliando na identificação de possível osteoporose secundária (Tabela 19.2). Na osteoporose primária, geralmente, os exames laboratoriais encontram-se dentro dos limites da normalidade. Osteoporose secundária, quando há uma causa determinando perda óssea, deve ser suspeitada se ocorrem fraturas por fragilidade em homens mais jovens ou mulheres na pré-menopausa, muito baixa densidade mineral óssea, escore Z menor que -2, e fraturas na vigência de terapia antiosteoporótica.

Após exame clínico rigoroso, segue-se a avaliação laboratorial. Diversas combinações de exames complementares podem ser sugeridas para avaliação de causa secundária e incluem,

**TABELA 19.2** Causas de osteoporose secundária

Diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 e 2
Deficiência de GH (rara)
Acromegalia (rara)
Hipercortisolismo
Hiperparatireoidismo
Hipertireoidismo
Menopausa prematura
Hipogonadismo masculino
Gastrectomia
Cirurgia bariátrica
Doença celíaca
Doença inflamatória intestinal
Cirrose hepática
Obstrução crônica do trato biliar
Glicocorticoide
Inibidor de bomba de prótons
Anticonvulsivantes: valproato de sódio, fenitoína, carbamazepina
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
Terapias anti-hormonais: inibidores da aromatase
Lítio
Antirretrovirais
Contraceptivos: progesterona
Citotóxicos: ciclosporina e tacrolimo
Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina
Inibidores da lipase: orlistate
Tiazolidinedionas: rosiglitazona, pioglitazona
Anticoagulantes: varfarina, heparina e heparinas não fracionadas
Mieloma
Gamopatia monoclonal
Linfoma/leucemia
Mastocitose sistêmica
Quimioterapia
Artrite reumatoide
Espondilite anquilosante
Lúpus eritematoso sistêmico
Osteogênese imperfeita
Síndrome de Marfan (rara)
Síndrome de Ehlers-Danlos (rara)
Pseudoxantoma elástico (raro)
Anorexia nervosa

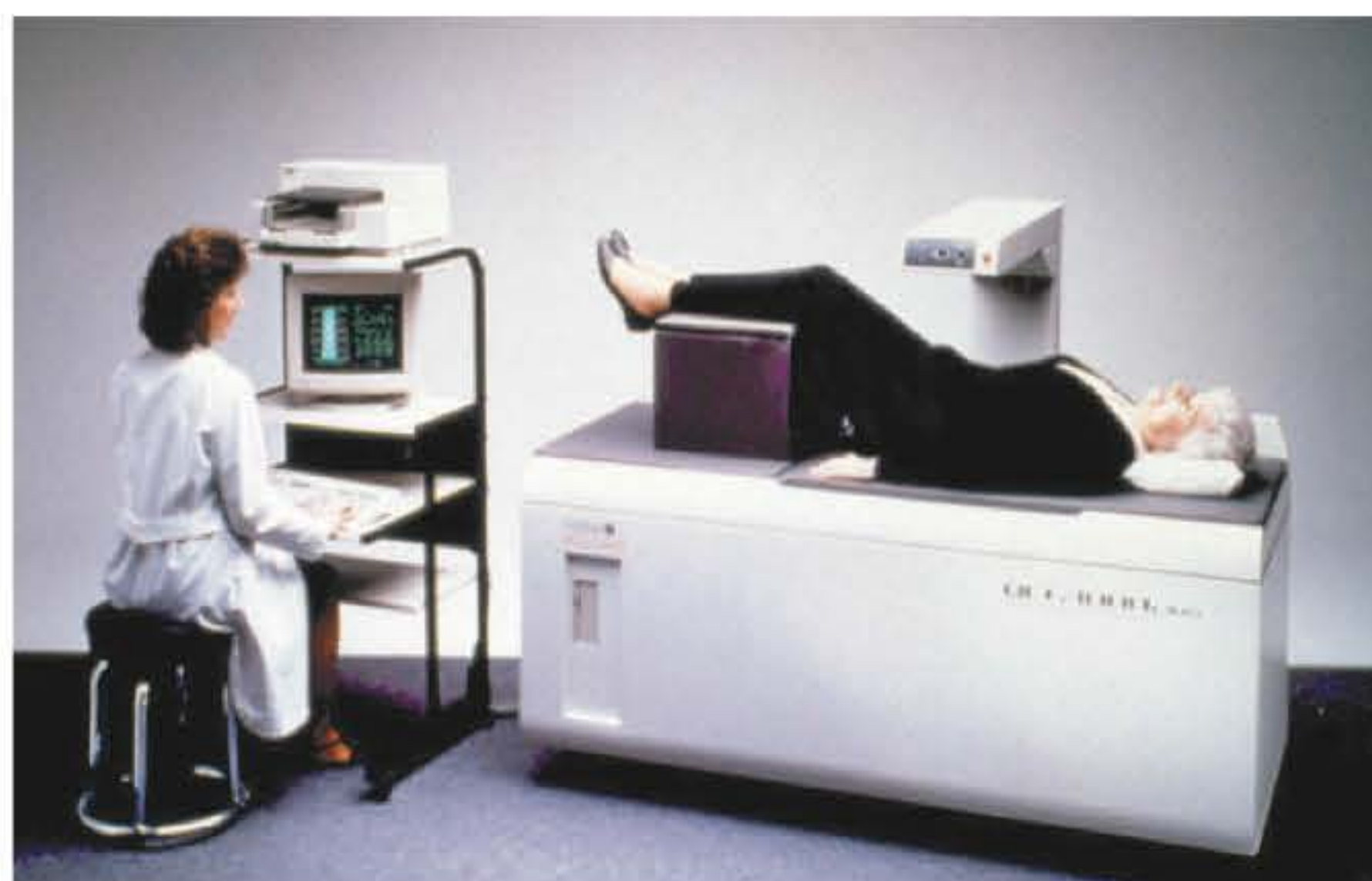
inicialmente, os exames: funções-padrão renal e hepática, hemograma, níveis séricos de cálcio e fosfato, fosfatase alcalina específica do osso ou total, níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, TSH, níveis de testosterona em homens. Recomenda-se também mensurar níveis séricos de PTH, eletroforese de proteínas séricas e calciúria de 24 horas. A excreção de cálcio em urina de 24 h reflete o equilíbrio entre a absorção do cálcio da dieta e a perda ou o ganho do esqueleto. Em dieta normal em cálcio, a excreção de 24 h tem como limite máximo 250 mg para o sexo feminino e 300 mg para o sexo masculino. Em mulheres pré-menopausa, a avaliação do metabolismo ósseo também deve incluir a dosagem dos hormônios estrógeno, progesterona, folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH).

Avaliação do *turnover* ósseo pode ser feita pela dosagem de marcadores bioquímicos: fragmentos específicos resultantes da hidrólise do colágeno tipo I (piridinolina, deoxipiridinolina, NTX, CTX), para reabsorção, e pela osteocalcina e fração N terminal do peptídeo procolágeno I (P1NP), para formação óssea. Trata-se da análise indireta da atividade da remodelação óssea e de valor propedêutico limitado. Possibilita, no entanto, potencial aplicação prática, quando se necessita avaliar o estado metabólico do osso: alta ou baixa remodelação (*turnover*). Pode auxiliar na escolha da terapêutica mais adequada e no monitoramento da resposta ao tratamento. Não tem sido recomendada na prática médica, apenas em estudos de pesquisa clínica.

### Densitometria óssea

A resistência do osso ao trauma é determinada em 70% pela massa óssea, ou CMO, ou DMO, sendo, portanto, sua mensuração essencial para o diagnóstico de fragilidade óssea. Depende da quantidade de cálcio presente no osso avaliado e é tão válida na predição de fratura quanto a medida do colesterol e da pressão arterial na predição de infarto do miocárdio e de AVC, respectivamente. Baixa massa óssea é o mais importante e preciso preditor do risco aumentado de fraturas, e o padrão-ouro para medida da DMO é a densitometria óssea (DXA) ou a absorciometria por raios X (Figura 19.9).<sup>31</sup>

A realização da DXA tem como finalidades: o diagnóstico de osteoporose, a avaliação do risco de fratura, a determinação da necessidade de prevenção ou tratamento da baixa DMO, auxílio ao paciente para decidir o início de tratamento, avaliação



**FIGURA 19.9** Equipamento de densitometria óssea.



da eficácia do tratamento e monitoração da resposta terapêutica. Apesar de muito utilizada, a DXA apresenta algumas limitações, como o fato de não permitir a avaliação da geometria óssea e não ser capaz de distinguir entre os ossos trabecular ou cortical, que apresentam diferentes taxas metabólicas.<sup>32</sup>

O aparelho de DXA mede o CMO, expresso em gramas (g), e calcula a DMO, expressa em  $\text{g}/\text{cm}^2$ , resultante de  $\text{CMO}/\text{área de osso mensurada}$ . Apresenta como vantagens: tempo de procedimento curto, coeficiente de variação de 0,5-1,5%, boa precisão e baixa radiação. O resultado de um indivíduo é então comparado com resultados disponíveis no banco de dados do aparelho e, a partir dessa comparação, são fornecidos escores que situam a massa óssea daquele indivíduo em relação à população adulta jovem e à população de mesma faixa etária. Assim, o escore T é o número de desvios-padrão em que a DMO do indivíduo examinado se encontra em relação ao grupo de indivíduos adultos jovens do banco de dados de referência. É de grande relevância clínica, pois mais de 95% das pessoas com fratura por fragilidade óssea apresentam escore T menor que -2 desvios-padrão (Figuras 19.10 e 19.11). O escore Z é o número de desvios-padrão em que a DMO do indivíduo examinado se encontra em relação ao grupo de indivíduos da mesma faixa etária do banco de dados de referência.

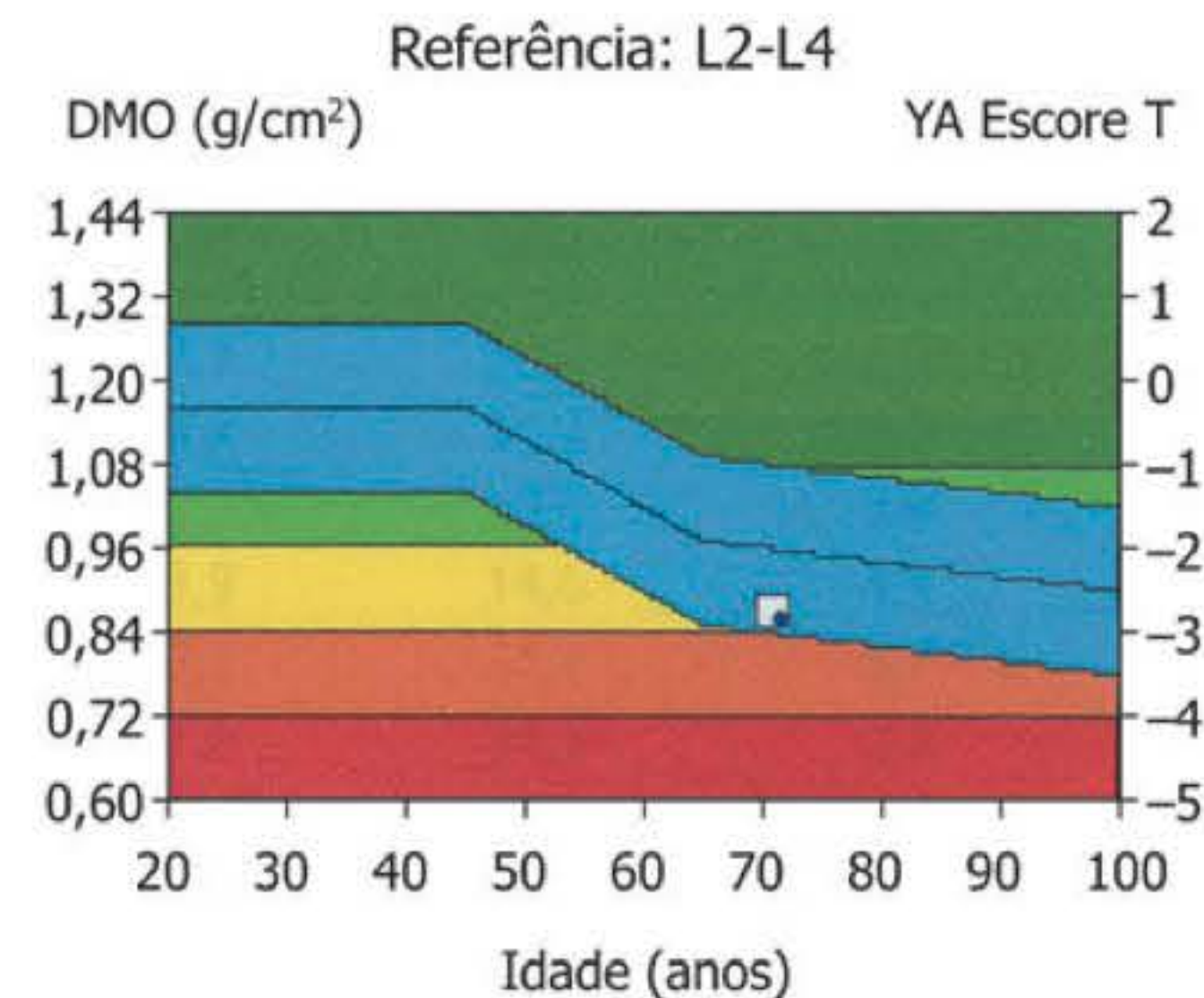
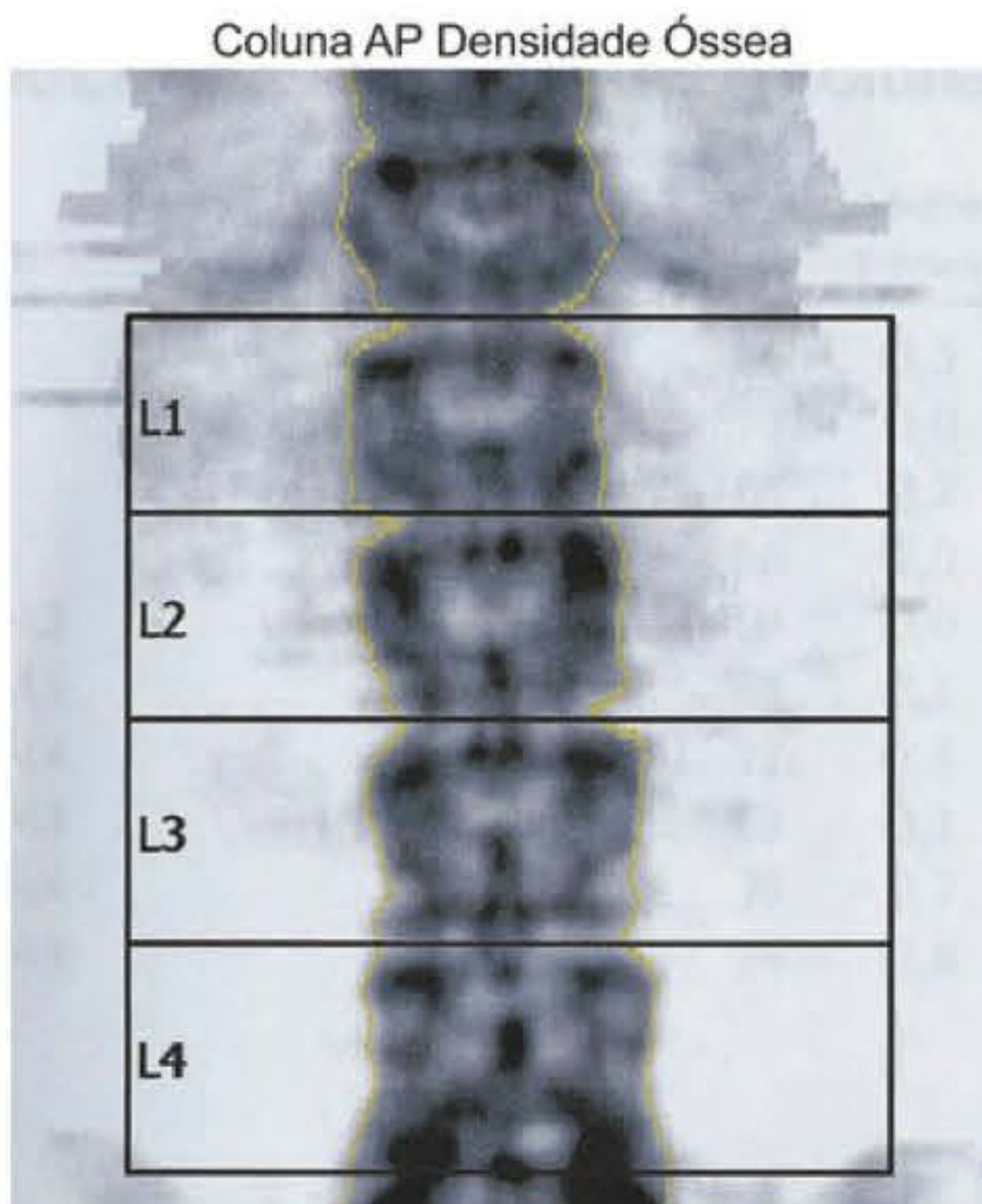
Recomenda-se medir a DMO em todas as mulheres com 65 anos de idade ou mais, homens com 70 anos ou mais e mulheres pré-menopausa ou homens entre 50 e 70 anos quando apresentarem algum fator de risco.<sup>33</sup> Adultos com fratura por fragilidade, com doença ou condição associada a baixa massa óssea ou perda óssea, usuários de fármacos que causam baixa

massa óssea ou perda óssea e mulheres interrompendo a estrogênio-terapia devem ser avaliados por DXA, assim como qualquer indivíduo não tratado em que a evidência de perda óssea preceda o tratamento, e na monitoração da resposta ao tratamento.<sup>34</sup>

A OMS classificou a DMO em normal, osteopenia e osteoporose, tendo como referência valores de densidade óssea em mulheres da raça branca.<sup>1</sup> Dessa forma, a osteoporose deve ser diagnosticada em mulheres na pós-menopausa quando o escore T para a medida da densidade mineral óssea na coluna lombar (média L1-L4), colo do fêmur ou fêmur total for  $\leq -2,5$  DP, em qualquer um deles (Tabela 19.3). Atualmente, fratura por fragilidade e DMO da coluna ou quadril medida com DXA são os 2 principais parâmetros para o diagnóstico da osteoporose.<sup>35</sup> Osteopenia é um termo em uso, mas tem se dado preferência a “baixa massa óssea” ou “baixa densidade óssea”. Pessoas com baixa densidade óssea não estão necessariamente sob alto risco de fratura. Sugere-se intervalo mínimo de 12-24 meses para a realização de novo exame de densitometria em pacientes com baixa massa óssea.

**TABELA 19.3** Critérios de classificação da densidade mineral óssea pela Organização Mundial da Saúde, em medidas por densitometria óssea de coluna lombar ou fêmur proximal

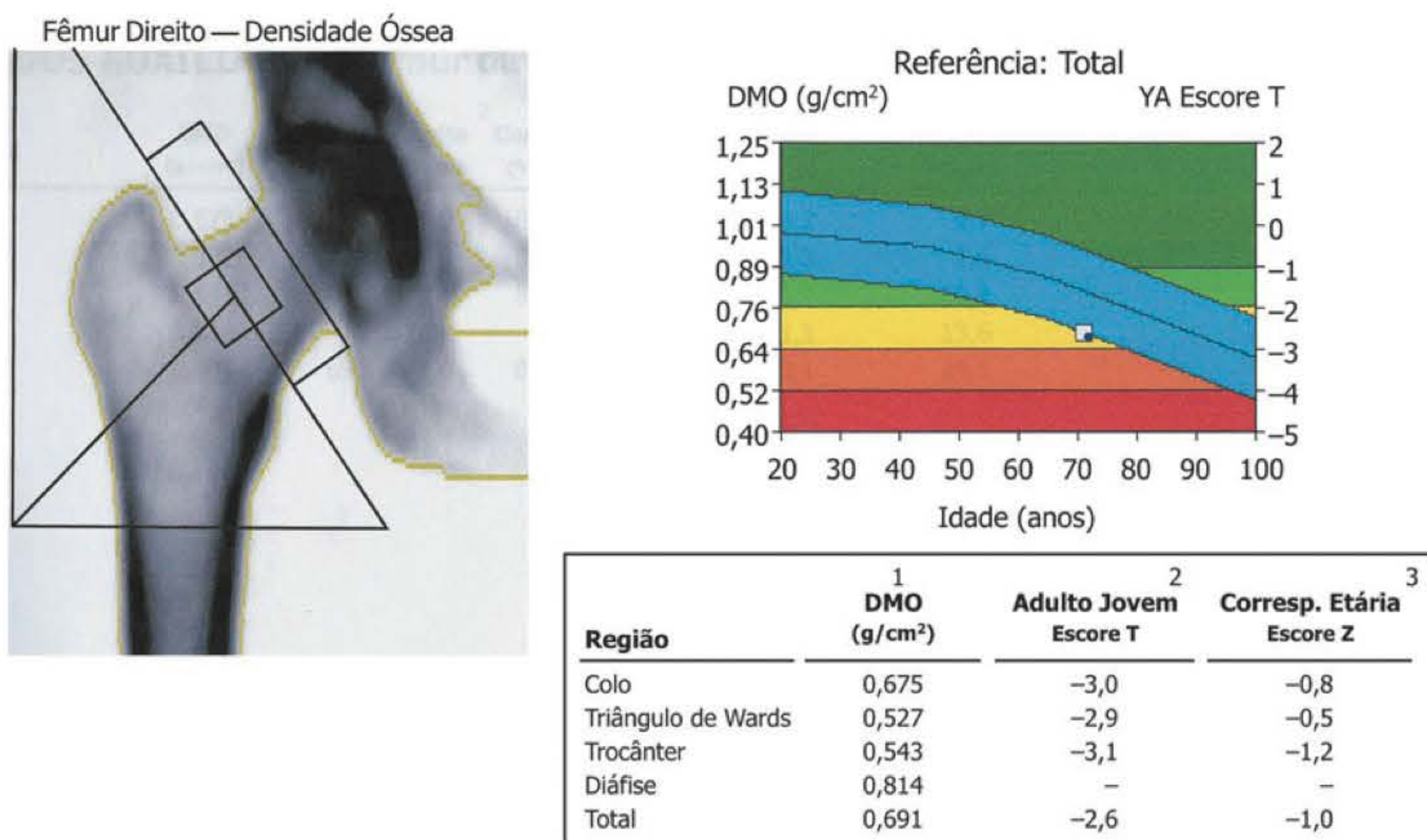
Classificação	Critério densitométrico
Normal	Escore T até -1 desvio-padrão (DP)
Osteopenia	Escore T entre -1 e -2,5 DP
Osteoporose	Escore T abaixo de -2,5 DP



Região	1	2	3
	DMO (g/cm²)	Adulto Jovem Escore T	Corresp. Etária Escore Z
L1	0,736	-3,3	-1,3
L2	0,839	-3,0	-1,0
L3	0,816	-3,2	-1,2
L4	0,954	-2,0	-0,0
L1-L2	0,789	-3,0	-1,0
L1-L3	0,799	-3,1	-1,1
L1-L4	0,845	-2,8	-0,8
L2-L3	0,827	-3,1	-1,1
L2-L4	0,875	-2,7	-0,7
L3-L4	0,890	-2,6	-0,6

**FIGURA 19.10** Resultado de densitometria óssea de coluna lombar evidenciando osteoporose (escore T L1-L4 -2,8).





**FIGURA 19.11** Resultado de densitometria óssea de fêmur evidenciando osteoporose (escore T do fêmur -3,0).

Deve-se utilizar, para comparação das medidas individuais, o programa de mulheres caucasianas para mulheres de qualquer etnia. O banco de dados-padrão é do estudo Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, que tem como referência o escore T calculado na mulher branca entre 20-29 anos.<sup>36</sup> As regiões de interesse no exame de DXA são coluna lombar (L1-L4 na projeção anteroposterior) e fêmur proximal (colo do fêmur ou fêmur proximal total). Note-se que os critérios de diagnóstico para homens acima de 50 anos usam a mesma faixa de referência do sexo feminino. Os critérios da OMS para o diagnóstico de osteoporose e de osteopenia não devem ser usados para as medidas de DMO periféricas, à exceção do antebraço não dominante (rádio a 1/3 ou a 33%), sítio esse avaliado quando a coluna lombar ou o fêmur proximal não puder ser avaliado ou interpretado, nos casos de hiperparatireoidismo e de obesidade grave. É importante observar que as regiões de Ward e trocânter não devem ser usadas para diagnóstico. Além disso, o método da DXA permite avaliar a composição corporal (massa magra e massa de gordura), crianças e a avaliação de fraturas vertebrais.

### FRAX®

Apesar de a densitometria óssea ser capaz de avaliar o risco de fratura, considerar a contribuição de fatores de risco clínicos proporciona aprimoramento da *performance* de predição de risco. O FRAX® é um modelo baseado em computador (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), que calcula a probabilidade absoluta de ocorrência de uma fratura maior (quadril, fratura vertebral clínica, úmero ou punho) em 10 anos e a probabilidade de fratura de quadril em 10 anos.<sup>37</sup> O risco absoluto de fratura é calculado associando-se características do indivíduo (sexo, idade, IMC) a fatores de risco para fratura e resultado da densidade mineral óssea do colo do fêmur (opcional). Os fatores de risco

dicotomizados (respostas sim ou não) que compõem o FRAX® são: fratura por fragilidade prévia, história familiar de fratura de quadril (pai ou mãe), tabagismo atual, exposição a glicocorticoides orais a longo prazo (3 ou mais meses), artrite reumatoide, causas de osteoporose secundária e consumo de álcool (3 ou mais unidades ao dia).

A probabilidade de fratura difere acentuadamente em diferentes regiões do mundo e, por essa razão, o FRAX® é calibrado para os países onde a incidência de fraturas, expectativa de vida e risco de morte são conhecidos. Recentemente foram construídos gráficos e tabelas associando dados epidemiológicos de prevalência de fratura de quadril e mortalidade em diferentes áreas do Brasil com base em 4 estudos clinicoepidemiológicos, tornando a ferramenta disponível para uso em nosso país.<sup>10-12,38</sup>

### FRATURAS

Fraturas osteoporóticas têm caráter silencioso e ocorrem predominantemente em vértebras, fêmur proximal e rádio distal (fratura de Colles). Podem acontecer após trauma mínimo ou queda da própria altura, e são consideradas a maior causa de morbidade e mortalidade secundárias à osteoporose. A radiografia simples é útil no diagnóstico de fratura, mas não do estado metabólico sistêmico em que se encontra o esqueleto, não sendo possível o diagnóstico de osteopenia ou osteoporose através desse método. A ocorrência de mais de uma fratura em vigência de tratamento antiosteoporose indica necessidade de revisão do esquema terapêutico.

### Fraturas vertebrais

Ocorrem mais precocemente nas mulheres após a menopausa, devido à presença significativa de osso trabecular nas vértebras. Uma vez que a maioria das fraturas vertebrais é assintomática,



sua prevalência é subestimada, e apenas 25% têm diagnóstico clínico. Menos de 10% necessitam de hospitalização e, embora possa ser identificada incidentalmente em radiografias de tórax, há considerável negligência em laudos radiológicos. Mulheres com fraturas vertebrais têm aumento de 5 vezes no risco para fratura vertebral subsequente e aumento de duas vezes na probabilidade de uma fratura de quadril. Uma em cada 5 mulheres com fratura vertebral vai sofrer uma fratura dentro dos próximos 12 meses.<sup>39</sup> Dor aguda na coluna é o sintoma principal, em região dorsal ou lombar. Redução da estatura é identificada quando várias fraturas já ocorreram. Em casos de fraturas graves ou múltiplas observa-se deformidade com hipercifose dorsal, a chamada “corcunda de viúva”.

Como a maioria das fraturas vertebrais por osteoporose não é identificada na consulta médica, o estudo radiológico é considerado o melhor método diagnóstico (Figura 19.12). A gravidade das fraturas vertebrais é determinada visualmente mediante radiografias, usando-se os critérios semiquantitativos (SQ) de gravidade desenvolvidos por Genant. O método é baseado no grau de perda da altura da vértebra. Os graus 0, 1, 2 ou 3 correspondem à ausência de fratura (até 20% de perda da altura vertebral), fratura leve (20%-30% de perda), moderada (30%-35% de perda de altura) ou grave (mais de 35% de perda), respectivamente. O grau da fratura é diretamente proporcional à intensidade da dor e às limitações físicas apresentadas pelo paciente.

Dispositivos modernos de aparelhos de densitometria podem realizar pesquisa de fratura vertebral (sigla VFA para *vertebral fracture assessment*) através da inspeção das vértebras de T4 a L4 em menos de 10 segundos. Isso é feito sem filme e com 1/5 da dose de radiação de um raio X convencional, além de não necessitar de preparo intestinal ou que o paciente se mantenha em inspiração durante certo tempo.<sup>40</sup> Permite diagnóstico precoce e acurado de fratura vertebral e, em conjunto com os dados da



**FIGURA 19.12** Fraturas vertebrais graves em T12, L2 e L3 e moderadas em T11 e L1, segundo critérios de Genant.

densidade mineral óssea, fornece avaliação de risco para novas fraturas osteoporóticas.

A utilização de incidências adicionais na radiografia convencional, cintilografia óssea, tomografia computadorizada ou ressonância magnética pode auxiliar no diagnóstico diferencial da fratura osteoporótica. O seguimento clínico da fratura vertebral apropriado, incluindo diagnóstico radiográfico precoce e tratamento adequado, ajudará na prevenção do surgimento de novas fraturas.

### Fratura de fêmur

As fraturas de extremidades geralmente ocorrem devido a quedas. A fratura do fêmur ou quadril é a manifestação mais grave, já que 18%-34% dos pacientes morrem dentro de 6 meses e 12%-20% em 1 ano após a fratura (essa taxa predomina nos negros e homens). Além disso, 50% dos pacientes ficam incapacitados de realizar funções para as quais tinham capacidade anteriormente. Ocorre em indivíduos mais idosos, após 70 anos, pois nessa fase o grau de atrofia e perda de força muscular não lhes permite se defenderem da queda com apoio dos braços; a queda é da própria altura, sobre os glúteos, provocando fratura do colo do fêmur. Na maioria dos casos, a fragilidade óssea não é tão grave que provoque fratura espontânea, sem trauma. O que geralmente ocorre é a fratura por trauma mínimo, por pequenas quedas, ao levantar-se da cadeira, ao se virar, ao tentar subir 1 degrau ou escorregar no tapete etc.

### Fratura de punho

A fratura de punho (Colles) ocorre em mulheres logo após a menopausa, pois nessa idade a mulher ainda apresenta força muscular que lhe permite se defender da queda com apoio das mãos (Figura 19.13). Nessa atitude, acaba por colocar o peso do corpo sobre os punhos, que apresentam fragilidade do osso trabecular no rádio distal, resultando na fratura, que é sintomática e pode evoluir com dor e deformidade em mais de 50% dos casos.



**FIGURA 19.13** Fratura de Colles em antebraço direito.



## PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

### Prevenção

A perda óssea que caracteriza a osteoporose pode ser tratada e prevenida. A prevenção se inicia na infância e é essencial durante a adolescência. Compreende hábitos que assegurem atingir um pico de massa óssea elevado na juventude e sua posterior conservação ao longo da vida. Dieta com ingestão adequada de cálcio, exposição solar e prática de exercícios físicos regulares são fundamentais e recomendadas, assim como evitar os fatores de risco, como tabagismo e abuso do álcool.

### Abordagem dos fatores de risco

Enfatizar a parada do fumo e a redução da ingestão de álcool, sal, proteína e cafeína (café, chá preto e refrigerantes escuros). Para o álcool considera-se deletério 3 ou mais unidades de álcool diariamente. Uma unidade de álcool varia ligeiramente em diferentes países a partir de 8-10 g de álcool. Isso é equivalente a 1 copo-padrão de cerveja (285 mL), 1 única medida de destilado (30 mL), 1 copo de tamanho médio de vinho (120 mL) ou 1 medida de um aperitivo (60 mL).

Sempre que possível, devem ser evitados medicamentos que interfiram com o metabolismo ósseo, como antiácidos à base de alumínio, heparina, anticonvulsivantes, hormônios tireóideos e, sobretudo, os corticosteroides.<sup>41</sup> Essas medidas devem ser aplicadas oportunamente, o que requer o desenvolvimento de programas educacionais dirigidos ao médico, ao paciente e à família.

Na terceira idade, é muito importante evitar a continuidade da perda óssea, as quedas e, em consequência, as fraturas de extremidades. Portanto, seja no lar seja fora de casa, devem ser evitadas as chamadas armadilhas arquitetônicas, facilitadoras de quedas, como pisos escorregadios ou desnivelados, iluminação deficiente, falta de apoio adequado (corrimões, traves etc.). Outro fator de risco importante para quedas e que merece atenção é o uso de medicamentos para outras comorbidades (anti-hipertensivos, ansiolíticos, antidepressivos), que, ao interferirem nas funções cognitivas, podem comprometer a marcha e o equilíbrio do idoso.

### Exercícios

Todos os tipos de atividade física podem contribuir para a saúde óssea e, se realizados de forma regular, apresentam benefícios em todas as faixas etárias. Atividades com sustentação de peso são mais eficazes para aumento ou manutenção da massa óssea.<sup>42</sup>

Exercícios de alto impacto na adolescência podem levar a aumento da massa óssea. Na frequência de 30 minutos por dia ou 1 h, 3 vezes por semana, promovem aumento nos níveis de cálcio corporal na mulher, na terceira idade. O mecanostato ósseo justifica o estímulo da formação óssea por compressão longitudinal do osso, em exercícios contra a gravidade. Esse padrão de atividade física pode favorecer até mesmo a redução de taxas de fratura, principalmente nos pacientes mais idosos.<sup>43</sup>

### Cálcio

Em qualquer fase da vida, a ingestão dietética adequada de cálcio, vitamina D e proteínas contribui para a saúde óssea e, dessa forma, reduz o risco de osteoporose e de fraturas no futuro.<sup>44</sup>

**TABELA 19.4** Recomendação de ingestão diária de cálcio na mulher (adaptada do NIH)

Condição clínica	Quantidade cálcio elemento/dia (mg)
Pré-menopausa entre 25-50 anos	1.000
Pós-menopausa < 65 anos em TRH	1.000
Pós-menopausa sem TRH	1.500
Todas as mulheres > 65 anos	1.500

TRH: terapia de reposição hormonal.

A maioria dos indivíduos de cor branca, homens e mulheres na pré-menopausa, necessita em média de 1.000 mg de cálcio por dia, aumentando para 1.500 mg diários após a menopausa (Tabela 19.4). Fontes de cálcio dietético são a opção preferida, sendo a suplementação de cálcio indicada para aqueles que não recebem cálcio suficiente de sua dieta e que estão em risco elevado para a osteoporose.<sup>44</sup> Para pacientes em uso de glicocorticoides recomendam-se 1.000-1.500 mg de cálcio ao dia.<sup>45</sup>

O cálcio dietético é encontrado, em especial, no leite e derivados. Um copo de leite de 300 mL contém aproximadamente 300 mg de cálcio. Também podem ser consumidos feijão branco, sardinha, nabo e folhas verdes. Quando se torna difícil repor o cálcio apenas com a dieta, está indicada a suplementação de cálcio, e o ideal é dividi-lo em duas ou 3 tomadas para que sua absorção seja adequada.

Entre as várias formulações de cálcio disponíveis, a mais utilizada é o carbonato de cálcio, embora possam ser utilizadas outras formulações, cada qual com uma indicação diferencial, como o fosfato tribásico de cálcio, o cálcio-aminoácido quelado, o lactogluconato de cálcio, o cloreto de cálcio, o citrato de cálcio, o acetato de cálcio, o lactato de cálcio e o complexo osseína-hidroxiapatita. As diferentes formulações apresentam coeficiente de absorção que varia de 15%-50% (carbonato, 40%; lactogluconato/carbonato, 25%; citrato, 29%; cálcio-aminoácido quelado, 49%). O aumento do pH gástrico diminui substancialmente a absorção dos sais de cálcio e também o seu transporte. As biodisponibilidades do citrato e do lactato são maiores, uma vez que não requerem meio ácido para a sua solubilização. Pacientes com acloridria ou litíase renal devem utilizar o citrato de cálcio, melhorando a absorção em meio pouco ácido e para a prevenção de formação de novos cálculos.

Suplementos de cálcio e vitamina D tratam e previnem o hiperparatireoidismo secundário e podem reduzir o risco de fratura de fêmur proximal, particularmente em idosos.<sup>46</sup>

Suplementação de cálcio e vitamina D é recomendada em pacientes que recebem terapia específica para osteoporose (bisfosfonatos, por exemplo), uma vez que a maioria dos ensaios clínicos randomizados utilizou a coadministração de cálcio e vitamina D.<sup>46</sup> Para ambos os sexos, suplementos de 500-1.000 mg de cálcio diários têm sido indicados para prevenção ou tratamento da osteoporose, de preferência em associação a 400-800 UI de vitamina D. É importante lembrar que diuréticos da classe dos benzotiazídicos reduzem a eliminação urinária de cálcio, o que pode ser benéfico, reduzindo o balanço negativo do cálcio.



Recente metanálise concluiu que cálcio suplementar com ou sem associação com vitamina D elevou o risco de infarto do miocárdio em cerca de 30%.<sup>47</sup> Entretanto, desfechos cardiovasculares não eram objetivos primários em qualquer um dos estudos, e a associação continua a ser objeto de controvérsia.

A suplementação satisfatória de fósforo também é importante para mineralização óssea adequada. O fósforo alimentar se converte em fosfato, modulando a absorção intestinal de cálcio e atuando como regulador da calcemia, o que o torna auxiliar no armazenamento de cálcio no esqueleto. Cada 166 mg de fósforo alimentar se ligam a 500 mg de cálcio. O excesso de fósforo na dieta pode comprometer a absorção intestinal do cálcio, assim como preparações com excesso de cálcio podem tornar indisponível o fósforo ingerido. A proporção fósforo-cálcio mais fisiológica é 3:1.

É importante lembrar que diferentes fatores influenciam a excreção do cálcio pela urina: sexo, peso, ingesta de sódio, potássio e fósforo, proteínas, carboidratos e álcool. Cada 2-3 g de sódio na dieta aumentam em 20-40 mg/dL a excreção de cálcio; portanto, o excesso de sal na dieta deve ser evitado.

## Vitamina D

A vitamina D é um hormônio único por ser produzido a partir da ação dos raios solares na pele e também está presente em peixes gordurosos (salmão e cavala, por exemplo). Nessa forma, a vitamina D<sub>3</sub> é inerte e necessita de duas hidroxilações, primeiro no fígado e depois nos rins, para se tornar ativa (1,25(OH) vitamina D). A vitamina D estimula a absorção do cálcio e do fósforo pelo intestino, estimula o monócito a se diferenciar em osteoclasto e, no rim, estimula a reabsorção do cálcio filtrado.<sup>48</sup> A vitamina D ainda tem o potencial de inibir a proliferação celular e a angiogênese, estimular a produção de insulina e inibir a produção de renina que, entre outras ações, explica seus efeitos não ósseos.<sup>49</sup> Metanálises indicam que a vitamina D pode ter pequeno efeito benéfico sobre o risco cardiovascular e a mortalidade.

A maior fonte de vitamina D é a exposição solar diária; portanto, a maior causa de deficiência da vitamina é a exposição inadequada. Uso de bloqueadores solares, indivíduos com pele mais escura, índice de massa corporal elevado são fatores predisponentes para hipovitaminose D. Não obstante, indivíduos com síndromes de má absorção, em pós-operatório de cirurgia bariátrica, em uso de medicamentos como anticonvulsivantes e drogas específicas para o tratamento do HIV/AIDS, também têm maior risco de deficiência de vitamina D.

Pacientes com níveis inadequados de vitamina D estão propensos a apresentar redução da absorção de cálcio e da massa óssea, aumento do PTH, dor musculoesquelética, fraqueza muscular, aumento da frequência de quedas e de fraturas. A prevalência de deficiência dessa vitamina é considerável, sendo estimada em pelo menos 20%, em grande número de estudos.<sup>50,51</sup> Os níveis séricos de vitamina D, medidos pela forma estável 25OH vitamina D, considerados normais ou adequados para a saúde óssea, estão estabelecidos em 30-100 ng/mL, sendo níveis insuficientes aqueles entre 21-29 ng/mL e deficientes os níveis iguais ou abaixo de 20 ng/mL.<sup>52</sup>

A ingestão diária recomendada de vitamina D varia conforme a idade e a presença de condições que elevam o risco de hipovitaminose D. O objetivo é manter nível adequado de

vitamina D, ou seja, pelo menos 30 ng/mL. Para bebês e crianças até 1 ano de idade sugere-se ingestão de ao menos 400 UI/dia de vitamina D (1 UI = 25 ng), 600 UI/dia para crianças até 18 anos e adultos de 19-50 anos, e, para adultos de 50-70 anos, 600-800 UI/dia.<sup>53</sup> Indivíduos em uso de medicamentos que aceleram o metabolismo da vitamina D ou glicocorticoide, obesos, gestantes e lactentes podem necessitar de doses maiores, em torno de 1.500-2.000 UI/dia.

Uma metanálise de 18 ensaios clínicos randomizados, incluindo 57.311 indivíduos, concluiu que a suplementação de vitamina D reduziu a mortalidade total (RR 0,93 IC95% 0,77-0,96), possivelmente como consequência tanto dos efeitos da vitamina no sistema musculoesquelético quanto dos efeitos extraesqueléticos.<sup>54</sup>

## MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

O objetivo terapêutico deve ser não somente o aumento da massa óssea, mas a diminuição da ocorrência de fraturas. A fragilidade óssea envolve diminuição da massa óssea e qualidade óssea. Isso explica por que o risco de fraturas não depende somente da diminuição da massa óssea, mas também da ação integrada de vários outros fatores responsáveis pela qualidade óssea, principalmente o determinismo genético.

Os medicamentos liberados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da osteoporose são: bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico), raloxifeno (SERM: modulador seletivo dos receptores estrogênicos), hormônio da paratireoide (PTH), denosumabe e calcitonina.

A TRH está aprovada para a prevenção de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e, de acordo com a FDA, as pacientes deveriam considerar outras opções terapêuticas antes da TRH.

Segundo a Fundação Americana de Osteoporose (NOF), está indicado tratamento para pessoas com escore T entre -1,0 e -2,5 quando estão presentes fatores de risco, sugerindo aumento significativo da chance de fratura nos próximos 10 anos. Considerando a pontuação FRAX®, risco de 3% ou mais de fratura no quadril ou 20% ou mais em outros locais pode indicar tratamento. Quando a doença já está estabelecida, ou seja, quando há fragilidade óssea importante com alto risco de fratura ou escore T ≤ -2,5, deve ser tratada, considerando-se a idade e as contraindicações específicas.

A NOF indica o uso de calcitonina, estrógeno e raloxifeno apenas para mulheres; por outro lado, bisfosfonatos, PTH e denosumabe podem ser usados em ambos os sexos. Em geral, medicamentos para tratamento da osteoporose não são recomendados em mulheres na pré-menopausa, devendo ser avaliados em situações de ocorrência de fratura por fragilidade. Na comunidade europeia, assim como no Brasil, o ranelato de estrôncio é registrado para o tratamento da osteoporose.

As medicações são divididas em fármacos antirreabsortivos, que são bloqueadores da função dos osteoclastos, e portanto da reabsorção óssea, e aqueles formadores de osso, chamados anabólicos. Entre os primeiros estão a TRH, os bisfosfonatos, os moduladores seletivos para receptores estrogênicos (SERMs), calcitonina e o ranelato de estrôncio (classificado como antirreabsortivo e anabólico).



Fitoestrógenos (flavonoides) não apresentam evidências que confirmem sua utilização no tratamento da osteoporose. Os metabólitos ativos da vitamina D3, calcitriol e alfacalcidol, são também considerados drogas antirreabsortivas, porém com potencial de efetividade muito menor e utilizados apenas em esquemas terapêuticos de associação. A tibolona é um análogo sintético dos esteroides gonadais, com propriedades estrogênicas, progestogênicas e androgênicas combinadas, indicada para o tratamento de sintomas climatéricos. Seus efeitos sobre a densidade óssea podem ser comparados aos da terapia de reposição hormonal. Sua eficácia em relação ao risco de fratura ainda não foi avaliada, e não é indicada para o tratamento da osteoporose.

### Terapia de reposição hormonal

O estrogênio reduz a remodelação óssea acelerada induzida pela menopausa e previne a perda óssea em todos os sítios do esqueleto. Resultados de estudos observacionais e randomizados controlados com placebo demonstraram que o estrogênio diminui o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (incluindo fratura de quadril) em cerca de 30%.<sup>55</sup> No entanto, segundo o estudo Women's Health Initiative (WHI), a TRH prolongada está associada a aumento do risco de hiperplasia endometrial e câncer de mama, e em pacientes que iniciaram TH mais idosas houve aumento do risco de coronariopatia, AVC e tromboembolismo pulmonar.<sup>56</sup> Assim, atualmente, a terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada apenas para o tratamento dos sintomas do climatério.

As mulheres que tiveram menopausa precoce ou foram submetidas a ooforectomia na faixa dos 30 ao início dos 40 anos podem beneficiar-se da baixa dose de terapia de reposição, com ou sem progestágenos, valendo ressaltar que os resultados do estudo WHI não se aplicam a mulheres nessa faixa etária.

Baixas doses de andrógenos e alguns progestágenos são efetivos na manutenção da massa óssea em mulheres na pós-menopausa, porém inferiores à TH. Os andrógenos podem ser usados em homens com osteoporose.

### Bisfosfonatos

Os medicamentos mais importantes no tratamento da osteoporose, por sua eficácia comprovada e acesso mais fácil, são os bisfosfonatos nitrogenados. Também são o esteio no tratamento de outras doenças ósseas metabólicas, como a doença de Paget e as condições tumorais (mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcemia induzida por câncer). Reduzem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais e, em alguns pacientes, esse efeito já é percebido nos primeiros 6-12 meses e mantido ao longo de 12 anos de tratamento.

Os resultados histomorfométricos indicam grande variação no grau de redução da remodelação óssea com os diferentes tipos de bisfosfonatos nitrogenados avaliados. Os mais utilizados atualmente podem promover redução da atividade osteoclástica da ordem de 30%-40% (risedronato), 60%-80% (alendronato) e 90% (ácido zoledrônico), nas doses padronizadas, segundo estudos específicos para cada fármaco isoladamente. Entretanto, apesar dessas diferenças, os estudos clínicos controlados mostram que a redução no risco de fraturas é muito semelhante quando se avaliam o risedronato, o alendronato, o ibandronato e o zoledronato. Isso pode sugerir que há um limiar de redução

da remodelação óssea, a partir do qual não se consegue alcançar maior redução no risco de fratura.

Pode-se, portanto, especular sobre a utilização de bisfosfonatos que produzam elevada diminuição na reabsorção óssea ou dos que promovam menor grau de atividade antirreabsortiva ou antiosteoclástica, sobretudo quando utilizados por longo prazo. Na osteoporose, apesar de todo o avanço do conhecimento, ainda não existe resposta em relação à duração do tratamento ou, ainda, se os efeitos adversos conhecidos podem ocorrer dentro de uma periodicidade dose-dependente ou dose-cumulativa.

Os bisfosfonatos são os agentes anticatabolizantes mais potentes por sua contundente ação antiosteoclástica. Assim, a inibição da reabsorção óssea se inicia pela desaceleração funcional do osteoclasto.

Estruturalmente, os bisfosfonatos são compostos carbonados, análogos dos pirofosfatos, nos quais 2 grupos fosfonatos estão ligados ao mesmo átomo de carbono ( $\text{PO}_3\text{—C—PO}_3$ ).

Historicamente, são conhecidos há mais de 1 século. A descrição original se fez na Alemanha, em 1865, como produtos anticorrosivos em processos industriais. Em 1897, foi sintetizado o etidronato. Somente em 1968 verificou-se a primeira tentativa de uso terapêutico na miosite ossificante. Em 1971, passou a ser usado na doença óssea de Paget. Como instrumento diagnóstico, é utilizado como isótopo marcado nos procedimentos de cintilografia óssea, na forma de tecnécio-99m bisfosfonato. Em 1987 tornou-se importante agente terapêutico na hipercalcemia maligna e nas neoplasias ósseas ou metastáticas. O primeiro estudo controlado do etidronato em osteoporose foi desenvolvido por Storm *et al.*, em 1990.

Seu mecanismo de ação ainda não está suficientemente esclarecido, porém se admite uma ação direta sobre a morfologia e a função do osteoclasto. A estrutura molecular dos bisfosfonatos justifica sua atividade sobre o tecido ósseo. A ponte  $\text{P—C—P}$  é essencial para sua ligação com os cristais de hidroxiapatita e para o desempenho de sua atividade biológica. O radical R1, acoplado superiormente ao átomo de carbono central, é responsável pela melhor definição e intensidade de ligação com o tecido ósseo, enquanto o radical R2, acoplado inferiormente ao átomo central de carbono, determina a potência antirreabsortiva. A possibilidade de se quantificar a atividade antiosteoclástica dos bisfosfonatos, através de modelos experimentais desenvolvidos em metáfise de tíbia de ratos em fase de crescimento, permitiu a definição de uma escala de atividade antirreabsortiva que acaba traduzindo uma escala de eficácia dos diferentes bisfosfonatos disponíveis (Tabela 19.5).

**TABELA 19.5** Potência relativa dos bisfosfonatos

Bisfosfonatos	Potência
Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1.000
Risedronato	5.000
Ibandronato	10.000
Ácido zoledrônico	Acima de 10.000



A ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo ocorre sobre as unidades de remodelação óssea, diminuindo a frequência de ativação de cada unidade e também a profundidade de cada lacuna produzida pela atividade reabsortiva do osteoclasto. Desse modo, os bisfosfonatos interferem diretamente no equilíbrio entre destruição e neoformação óssea, por modificarem a dinâmica celular do osteoclasto.

A atividade antiosteoclástica se desenvolve por meio de mecanismos intracelulares ou modificadores do citoesqueleto do osteoclasto. Estão demonstrados procedimentos de glicólise, liberação e ativação de enzimas lisossômicas, liberação e atuação de prostaglandinas, e também inibição da bomba de prótons do osteoclasto (responsável pela acidificação do pH da borda em escova do osteoclasto). Os bisfosfonatos também se interpõem entre a borda em escova do osteoclasto e a superfície óssea mineralizada a ser reabsorvida, isolando-a e impedindo mecanicamente a reabsorção óssea.

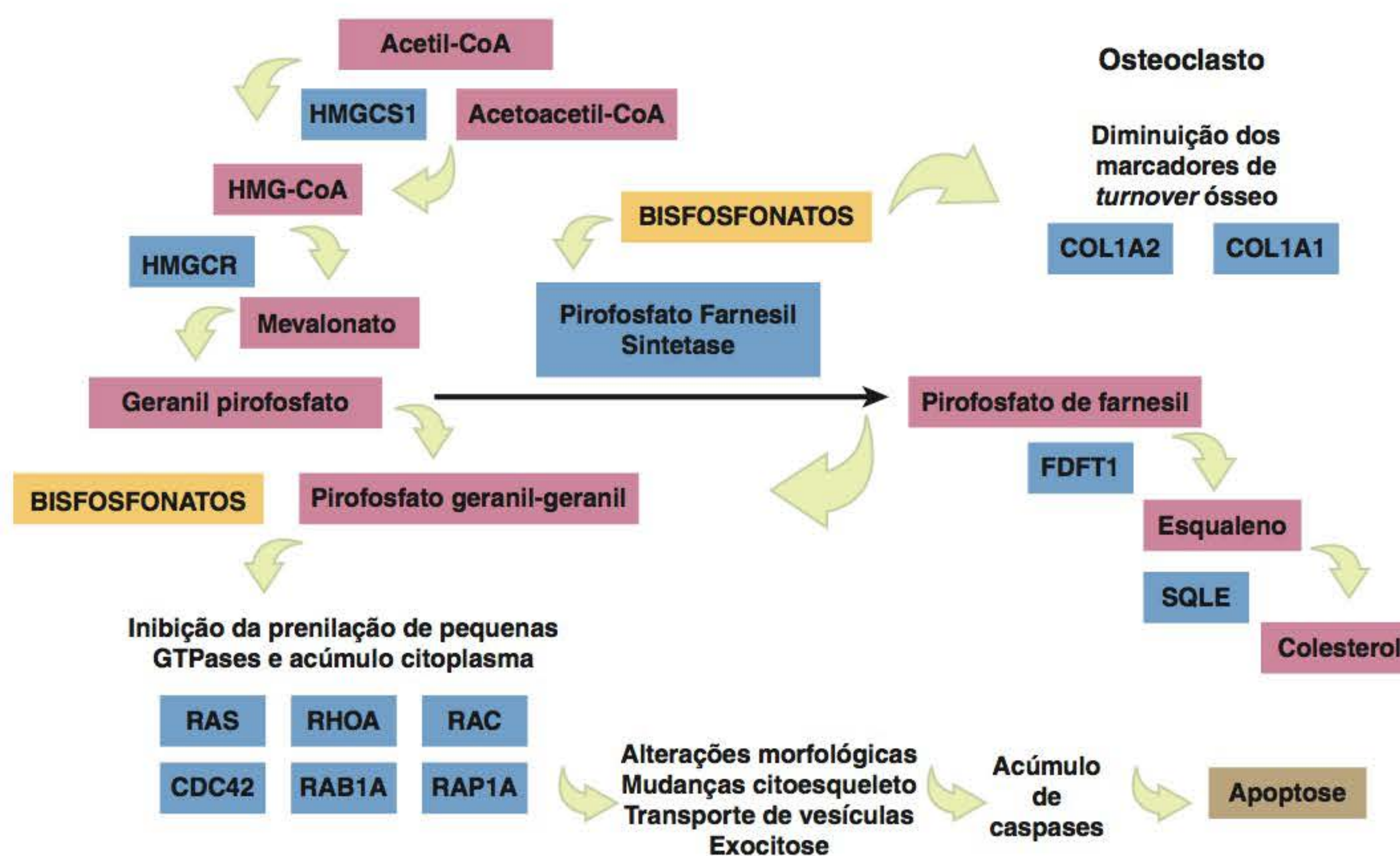
Em relação ao mecanismo de ação, no nível bioquímico, sabe-se que os não nitrogenados formam metabólitos citotóxicos e inibem as tirosina-fosfatases. Nitrogenados inibem a via do mevalonato nos osteoclastos, diminuindo a prenilação das GTPases, sinalizadoras de osteoclastos, e a geranilgeranilação e a farnesilação das proteínas Rho, Rac, Rab, Ras e laminina B (Figura 19.14). Atuam sobre os osteoblastos, promovendo a prenilação da proteína Rap1, indutora de apoptose nessas células, induzindo a produção ou modulação de fatores que interferem na ação dos osteoclastos e inibindo a difosfomarnesil-sintetase, importante complexo enzimático modulador da reabsorção óssea.

Em relação à estrutura molecular e funcional, os bisfosfonatos podem ser classificados em nitrogenados e não nitrogenados. Estes últimos são representados pelas gerações anteriores (etidronato, clodronato e tiludronato), menos potentes. Os nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico), além de serem mais potentes, podem ser utilizados com maior segurança, já que, ao contrário dos não

nitrogenados, não interferem suficientemente na mineralização óssea a ponto de produzir osteomalácia.

Para os bisfosfonatos de administração oral, os alimentos interferem com sua absorção, que no intestino pode variar de 0,5%-10%. A biodisponibilidade é semelhante em ambos os sexos, cerca de 0,64%, e aumenta à medida que o intervalo de ingestão entre o bisfosfonato e a refeição também aumenta. Aconselha-se a ingestão após 12 h de jejum, com pelo menos meia hora de antecedência ao café da manhã. A concentração plasmática é menor que 5 ng/mL, e a taxa de ligação às proteínas carreadoras plasmáticas é de 78%. Há uma rápida absorção pelo tecido ósseo, que varia de 20%-80%. A permanência no osso é prolongada (meia-vida maior que 10 anos). A excreção do organismo é lenta e pelas vias urinárias, não há excreção biliar e não se descreve a formação de metabólitos.

Os efeitos colaterais incluem náuseas, disfagia, azia, esofagite e úlcera gástrica. No esôfago, o contato mecânico com a mucosa produz esofagite ou perfurações em até 10% dos pacientes caso as recomendações não sejam seguidas. Também são descritos: erupção cutânea, mialgia, cefaleia, dor óssea, distúrbios oculares (irite, conjuntivite) e, mais raramente, defeitos da mineralização óssea, como osteomalácia e outros. Alguns efeitos colaterais podem ocorrer logo após a administração de bisfosfonato endovenoso e incluem sintomas de gripe, febre, cefaleia, mialgia e artralgia. Eles geralmente cedem dentro de 2-3 dias e, normalmente, não acontecem com infusões futuras. Cerca de 0,4% dos pacientes tratados evoluem com aumento da creatinina sérica por alteração na função tubular. Portanto, as formas mais potentes, administradas por via parenteral, principalmente em pacientes mais idosos, devem ser infundidas lentamente. Pacientes com depuração de creatinina com valores inferiores a 35 mL/min não devem utilizar esses fármacos. Até o momento, a única indicação formal em crianças é a osteogênese imperfeita. Não se descrevem interações medicamentosas relevantes. Não devem ser usados em gestantes, puérperas ou nutrízes.



**FIGURA 19.14** Mecanismo de ação dos bisfosfonatos.



Tem sido referida a provável associação do tratamento com bisfosfonatos e a ocorrência de necrose avascular da mandíbula (osteonecrose de mandíbula). Trata-se de área de exposição óssea na região maxilofacial que não cicatriza em período de 8 semanas após identificação por profissional de saúde e que ocorre em indivíduo previamente exposto a bisfosfonato que não tenha recebido radiação na região craniofacial. A incidência da osteonecrose de mandíbula é maior em pacientes com doença maligna avançada subjacente e que receberam altas doses de bisfosfonatos venosos para prevenção de complicações ósseas da neoplasia, variando entre 1%-10%.<sup>57</sup> Em pacientes recebendo tratamento com bisfosfonatos para osteoporose, a prevalência é muito menor, de 0,001%-0,1%. Parece que as alterações na imunidade desses pacientes, pelo tratamento da neoplasia, devem favorecer a ocorrência das lesões da mandíbula, mesmo porque a necrose avascular de mandíbula já foi descrita em pacientes que nunca receberam bisfosfonatos. A patogênese da doença também parece estar ligada a traumas ou infecções alveolares. Os bisfosfonatos, através de sua atividade anticatabolizante, antiangiogênica e antiosteoclástica, dificultariam a reparação do osso necrótico. Também foi demonstrado que a administração endovenosa continuada ou repetida do pamidronato pode produzir um efeito nas células T (gama e delta), desencadeando retardo ou grave comprometimento da reparação tecidual.

Recentemente, os bisfosfonatos foram associados a fraturas atípicas, principalmente de fêmur. Essas fraturas, que representam 5%-10% de todas as fraturas de quadril e fêmur no idoso, apresentam-se com dor no quadril ou na região da coxa (75% dos casos), por vezes durante várias semanas ou até meses antes da fratura.<sup>58</sup> Localizam-se na região subtrocanterica ou diafisária, apresentam orientação transversal ou oblíqua, frequentemente com espessamento cortical. São bilaterais em 25%-50% dos casos, e em 1 em cada 4 casos há atraso na consolidação óssea. A duração média do tempo de exposição aos bisfosfonatos varia de 5-7 anos e não é incomum que os pacientes apresentem outras comorbidades, como uso de glicocorticoide e inibidores de bomba de prótons. Fraturas atípicas já foram reportadas em pacientes que nunca utilizaram bisfosfonatos, e o risco absoluto parece ser extremamente baixo em pacientes tratados.

Preocupações em relação à osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas trouxeram à luz discussões sobre o tempo de tratamento com essa classe de medicamentos. Considerando-se a duração de 5 anos de tratamento, o risco de fraturas típicas em indivíduos com muito baixa massa óssea ou que já sofreram fratura osteoporótica permanecerá elevado, e a suspensão da droga não parece ser melhor do que a sua manutenção. Também não existe definição do tempo do chamado “feriado de droga”, e estudos mostram que o efeito protetor dos bisfosfonatos é atenuado ao longo de 3-5 anos após sua descontinuação. Resumindo, não há, até o momento, definição formal sobre o tempo de tratamento e o intervalo sem droga.

#### ALENDRONATO

Bisfosfonato nitrogenado que abriu caminho para o grande desenvolvimento científico do tratamento da osteoporose verificado nas últimas duas décadas, devido ao delineamento experimental excepcional dos estudos Fracture Interventional Trial (FIT) I e II.<sup>59,60</sup> Pela primeira vez na história do tratamento da

osteoporose foi possível comprovar o efeito antifratura de um fármaco antirreabsortivo, com bom perfil de segurança e tolerabilidade. O alendronato é um agente anticatabolizante que reduz a reabsorção óssea aos valores existentes na pré-menopausa, reduz em aproximadamente 50% o risco de fraturas vertebrais, de novas fraturas vertebrais, de fraturas de fadiga e também de fraturas não vertebrais. Nestas últimas, apenas pela avaliação de braços isolados ou extensões dos estudos FIT I e FIT II.

O efeito antifratura foi demonstrado em pacientes que usavam alendronato há mais de 12 anos, na dose inicial de 10 mg VO/dia, e depois 70 mg VO/semana, apresentando bom perfil de segurança e tolerabilidade. A associação na dose de 70 mg a 2.800 UI de vitamina D, no mesmo comprimido de uso semanal, disponibiliza a oferta simultânea de 2 fármacos importantes, facilitando a adesão do paciente ao tratamento. Essa associação surgiu do reconhecimento de que mais da metade das pacientes acometidas por osteoporose pós-menopausa, em todos os locais onde essa condição foi estudada (Ásia, Europa, Estados Unidos, América Latina, Brasil, Austrália), apresentava níveis plasmáticos inadequados de vitamina D, inferiores a 30 ng/mL. Esse nível é essencial para maximizar a absorção ativa de cálcio pelo intestino.

#### RISEDRONATO

Bisfosfonato piridinilolizado de rápida ação sobre a remodelação óssea e bom perfil de segurança. Observa-se nítida redução na incidência de fraturas vertebrais clínicas nos primeiros 6 meses de uso e radiológicas após 1 ano de tratamento. Reduz também significativamente a ocorrência de fraturas não vertebrais em mulheres na pós-menopausa com valores baixos de DMO e sem fraturas vertebrais prévias, desde os primeiros 6 meses de uso, mantendo esse efeito em 3 anos de tratamento. Em mulheres com fraturas vertebrais prevalentes foi capaz de reduzir a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais em 40%-50% e 30%-36%, respectivamente.<sup>61,62</sup> O estudo Hip Intervention Program (HIP) utilizou delineamento para avaliar como desfecho primário o efeito do risedronato sobre a incidência de fratura do quadril.<sup>63</sup> Nesse ensaio prospectivo e randomizado foram estudados pacientes mais idosos (média de idade de 78 anos), portanto com maior risco de desenvolver fraturas de fêmur e de bacia. Foi possível observar a redução da frequência de fraturas não vertebrais por osteoporose já nos primeiros 6 meses de tratamento, mantendo esse efeito antifratura ao menos durante 3 anos consecutivos. Até o momento, o HIP é o único estudo clínico projetado especificamente para verificar a ação dos bisfosfonatos na fratura de fêmur, em aproximadamente 10.000 pacientes (6.197 tratados com risedronato e 3.134 com placebo). Demonstrou-se redução do risco de fraturas de quadril em 40% dos pacientes, mesmo naqueles com DMO mais baixa no fêmur (escore T < -3,0) e pelo menos um fator de risco para fratura de quadril e também naqueles com escore T < -4,0.

O efeito dos bisfosfonatos nitrogenados em fraturas não vertebrais e fraturas periféricas isoladas pôde ser também demonstrado, mas em populações de pacientes ampliadas, através de metanálises. De modo geral, na grande maioria dos ensaios clínicos foram consideradas desfechos primários apenas as fraturas vertebrais. O risedronato está disponível nas doses de 35 mg semanais ou 150 mg mensais, via oral.



### IBANDRONATO

O ibandronato é um bisfosfonato nitrogenado desenvolvido para aumentar a potência antirreabsortiva e promover com segurança um padrão de tolerabilidade, ligado a um intervalo maior entre as doses, reduzindo a frequência de administração do fármaco. A dose de 2,5 mg ao dia mostrou redução do risco de fraturas vertebrais clínicas e morfométricas em 49% e 62%, respectivamente.<sup>64</sup> Não logrou, contudo, demonstrar, com significância estatística adequada, a prevenção de fraturas não vertebrais. Entretanto, em um braço do estudo BONE, com pacientes apresentando osteoporose mais grave e com escore T abaixo de -3,0 desvios-padrão, através de uma avaliação *post-hoc* registrou-se redução de fraturas não vertebrais de 69% ( $p = 0,013$ ) em relação ao placebo. Isso não permite a generalização dessa informação sem outros estudos adequadamente delineados. O menor efeito verificado nos ossos corticais pode ocorrer em função da menor captação do fármaco pelo osso compacto que pelo trabecular.

A dose única mensal de 150 mg de ibandronato demonstrou equivalência terapêutica (ganho de massa óssea em coluna e quadril) com a dose diária no estudo MOBILE.<sup>65</sup>

Da mesma forma, estudos complementares comparando o uso intermitente de ibandronato intravenoso (IV) com o tratamento oral diário levaram à aprovação da administração IV de 3 mg a cada 3 meses para a mesma indicação.<sup>66</sup>

### ZOLEDRONATO

Um grande estudo de fase III com mais de 7.700 mulheres na pós-menopausa com osteoporose avaliou a eficácia da infusão anual de 5 mg de ácido zoledrônico por 3 anos. Em comparação com o grupo placebo, o ácido zoledrônico foi capaz de reduzir a incidência de fraturas vertebrais em 70% e fraturas de quadril em 40%.<sup>67</sup> De interesse foi o fato de o ácido zoledrônico intravenoso também ter demonstrado diminuir o risco de fratura e a mortalidade quando administrado logo após a primeira fratura de quadril.<sup>68</sup>

### Moduladores seletivos do receptor estrogênico

Análogos do estrógeno, os moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERMs) mimetizam os estrógenos em alguns tecidos e têm efeitos antiestrogênicos em outros. Em teoria, proporcionam os efeitos de retenção óssea dos estrógenos, sem seus indesejados efeitos colaterais. O raloxifeno, na dose de 60 mg ao dia (com ou sem refeições), é aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. A incidência de novas fraturas de coluna é reduzida em 30%-50%, conforme a dose e a existência ou não de fraturas vertebrais prévias, sem efeito sobre fraturas de quadril.<sup>69</sup> Uma reanálise do estudo MORE utilizando a avaliação do risco de fraturas através da ferramenta FRAX<sup>®</sup> concluiu que o raloxifeno (nas doses de 60 e 120 mg combinadas) diminuiu significativamente o risco de todas as fraturas clínicas e fraturas vertebrais morfométricas nas mulheres.<sup>70</sup> O raloxifeno também diminui o colesterol sérico, não induz sangramento nem proliferação endometrial e diminui consideravelmente a incidência de câncer de mama. Embora os efeitos colaterais não sejam comuns, incluem ondas

de calor, câibras em membros inferiores e trombose venosa profunda. O raloxifeno não deve ser administrado a mulheres com risco elevado de acidente vascular cerebral.

### Calcitonina

Hormônio secretado pelas células C da tireoide, regulador da homeostasia do cálcio, age principalmente no osso, mas os efeitos renais diretos e ações no trato gastrointestinal são também reconhecidos. Atua no osso causando inibição transitória, mas expressiva do processo reabsortivo e, com o uso prolongado, há diminuição da taxa de reabsorção óssea. À histologia nota-se diminuição do número de osteoclastos, bem como parece haver diminuição da capacidade reabsortiva. A calcitonina de salmão parece ter ações essencialmente idênticas às calcitoninas de mamífero, mas a sua potência por miligrama é maior e tem maior duração de ação. Pode ser usada via intranasal ou injetável. Os resultados de um estudo mostram que o *spray* nasal de calcitonina de salmão, em doses diárias de 200 UI, reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 25%-35%. É uma redução menor que a alcançada pelos bisfosfonatos ou o raloxifeno, porém alguns pacientes podem se beneficiar do efeito analgésico da calcitonina intranasal na dor óssea secundária à fratura. A partir de evidências de que há pequeno aumento do risco de câncer com o uso a longo prazo, recomenda-se não utilizar a calcitonina por tempo prolongado, mantendo-se a indicação para uso de curto prazo na doença de Paget e na hipercalcemia induzida por neoplasia.

### Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2 humana) que se liga ao RANKL, tanto solúvel quanto ligado à membrana, com afinidade elevada. Impede a ligação do RANKL ao RANK, impedindo assim a ativação e a diferenciação osteoclástica. Indicado para uso subcutâneo a cada 6 meses na dose de 60 mg.

Os efeitos do denosumabe foram avaliados em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Após 3 anos, houve redução de 68% na incidência de novas fraturas vertebrais e de 69% de fraturas vertebrais clínicas. A incidência de fraturas não vertebrais foi reduzida em 20% e a de fraturas de quadril em 40%.<sup>71</sup> Por ser um anticorpo monoclonal, pode ser uma opção para pacientes osteoporóticos com disfunção renal que proibiria o uso das outras medicações antiosteoporóticas.

Em geral, é bem tolerado e, numa metanálise sobre segurança, o risco relativo (RR) de eventos adversos graves para o denosumabe em comparação ao grupo placebo foi de 1,33, sendo de 2,10 o RR para sérios eventos adversos relacionados à infecção, ambos não significativos.<sup>72</sup>

### Fármacos formadores de massa óssea ou anabólicos

Diversos fármacos levam à estimulação da formação óssea: fluoreto de sódio, monofluorofosfato, esteroides anabolizantes, GH, análogos da vitamina K, testosterona,<sup>73</sup> ranelato de estrôncio e o fragmento 1,34 do hormônio paratireóideo (teriparatida). Entretanto, à exceção da teriparatida e do ranelato de estrôncio, os demais não apresentam evidências formais de prevenção contra fraturas e, por isso, não devem ser utilizados.



**TERIPARATIDA**

Os efeitos do hormônio paratireóideo (PTH) relacionados com a formação óssea são conhecidos há décadas. No entanto, nos últimos 10-15 anos, surgiram dados que proporcionaram resultados sólidos e alentadores em animais e seres humanos. Seu uso está relacionado a aumento e maior atividade dos osteoblastos, bem como à melhoria na arquitetura dos ossos cortical e trabecular. Um estudo multinacional realizado em mulheres pós-menopausa que apresentavam fraturas vertebrais prévias demonstrou que a teriparatida, um fragmento sintético do PTH (1-34) reduziu o risco de fratura vertebral em 65% em 18 meses de tratamento.<sup>74</sup> O risco de fratura não vertebral se reduziu em 50%. No subgrupo de pacientes com múltiplas fraturas, a redução de novas fraturas foi de 90%.

O tratamento com PTH mostrou efeitos benéficos sobre a fratura não vertebral que persistiram até 30 meses após a interrupção da teriparatida.<sup>75</sup>

Deve, entretanto, ser utilizado na osteoporose grave com múltiplas fraturas. Nesse grupo de pacientes, a dose diária de 20 mcg subcutânea mostrou-se capaz de reduzir novas fraturas moderadas ou graves em um nível de 90%.

**RANELATO DE ESTRÔNCIO**

Estudos mostraram eficácia antifratura (vertebral e não vertebrais) do ranelato de estrôncio na dose de 2 g ao dia, em vasta gama de pacientes, desde indivíduos com osteopenia até mulheres com osteoporose e idade superior a 80 anos, com ou sem fraturas vertebrais anteriores.<sup>76,77</sup>

A redução do risco de fraturas vertebrais foi de 40%-50%, e o risco de fratura de quadril diminuiu 36% em mulheres idosas com osteoporose. Seu mecanismo de ação é um efeito misto, tanto sobre a reabsorção óssea quanto sobre a neo-osteogênese, mediante uma ação direta nos pré-osteoclastos e também estimulando o recrutamento de osteoblastos e a síntese de colágeno.

Para melhor absorção, a medicação deve ser ingerida longe das refeições, de preferência com duas horas de intervalo dos alimentos, e não necessita de ajuste de dose para função renal até 30 mL/min de ritmo de filtração glomerular. A medicação é bem tolerada, com queixas transitórias de náuseas e diarreia ao início do tratamento. Embora não tenha sido confirmada a relação entre o ranelato de estrôncio e eventos tromboembólicos, seu uso está contraindicado em pacientes com passado de tromboflebite ou em situações que aumentem o risco para eventos tromboembólicos, como períodos de imobilização.

**OSTEOPOROSE INDUZIDA POR CORTICOIDE**

Medidas gerais para adequar hábitos de vida e garantir ingestão de cálcio e vitamina D são importantes na osteoporose induzida por corticoide (OIC).<sup>78</sup> Assim, torna-se necessário evitar e combater o tabagismo, o etilismo, manter peso corporal adequado, praticar atividade física e evitar quedas.<sup>79</sup> Buscar sempre o uso de glicocorticoides na menor dose e menor tempo possíveis.

Alendronato, etidronato, risedronato, ácido zoledrônico e teriparatida são medicações utilizadas no tratamento da OIC, sendo os bisfosfonatos os mais eficazes. Alendronato e risedronato mostraram diminuição de fraturas vertebrais em ensaios

clínicos randomizados de 24 meses de duração, entretanto sem demonstrar o mesmo efeito em fraturas não vertebrais. Estudo randomizado de 12 meses com ibandronato evidenciou melhora da DMO em coluna e fêmur em mulheres na pós-menopausa e com doenças reumáticas tratadas com baixas doses de corticoide.<sup>80</sup>

Estudos clínicos demonstraram que, em paciente de alto risco para fraturas, a teriparatida é mais eficaz em aumentar a DMO e prevenir fraturas vertebrais do que o alendronato (não foram diferentes em relação às fraturas não vertebrais). Além disso, a teriparatida diminuiu a dor lombar e melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>81</sup>

O denosumabe demonstrou diminuir os marcadores de remodelação óssea em pacientes com artrite reumatoide em uso crônico de corticoides, mas ainda são necessários estudos para investigar seu potencial em diminuir incidência de fraturas.<sup>82</sup>

**PREVENÇÃO DE QUEDAS EM IDOSOS**

As quedas são mais frequentes em pessoas idosas, e a maioria ocorre no ambiente domiciliar. É muito importante evitar quedas e, em consequência, as fraturas de extremidades. Portanto, seja no lar seja fora de casa, devem ser evitadas as chamadas armadilhas arquitetônicas, facilitadoras de quedas, como pisos escorregadios ou desnivelados, iluminação deficiente e falta de apoio adequado (corrimões, traves etc.). Outro fator de risco importante para quedas e que merece atenção é o uso de medicamentos para outras comorbidades (anti-hipertensivos, ansiolíticos, antidepressivos), que, ao interferirem nas funções cognitivas, possam comprometer a marcha e o equilíbrio do idoso.<sup>83</sup> Um programa de prevenção de quedas e fraturas é de fundamental importância.

Com o paciente:

- Fortalecimento de membros inferiores.
- Aumentar a força de preensão.
- Correção de déficit visual e distúrbios do equilíbrio.
- Retirar ou reduzir drogas psicoativas.
- Teste para tendência a quedas.
- Avaliar o grau de dificuldade para levantar de uma cadeira.
- Manter-se ativo.

Ajustes domésticos:

- Usar apenas tapetes antiderrapantes.
- Manter livre o trajeto até o banheiro.
- Não encerar o piso.
- Usar barras de apoio nos banheiros.
- Usar luzes noturnas no quarto e banheiro.
- Usar corrimões nas escadas.
- Usar andadores, se necessário.

**TRATAMENTO DA FRATURA**

Se a fratura já é uma realidade, o esquema analgésico é fundamental, pois a dor é intensa. Analgésicos simples ou opioides, anti-inflamatórios não hormonais, relaxantes musculares e antidepressivos podem ser utilizados. Os coletes e as cintas ortopédicas devem ser usados ocasionalmente, como, por exemplo,



quando a fratura for muito sintomática ou houver instabilidade da coluna vertebral.

Nos casos de fraturas de extremidades, o tratamento cirúrgico deve sempre ser considerado, e vai depender do tipo e da gravidade da fratura. Na fratura vertebral, a técnica de vertebroplastia com cimento ou balão é uma opção nos casos resistentes ao tratamento clínico, ou cirurgia descompressiva, quando há complicações e compressão de estruturas nobres.

A reabilitação deve ser programada individualmente, respeitando-se a gravidade, os limites e a velocidade de recuperação de cada paciente. A fisioterapia deve ser com treinos de marcha e exercícios de extensão da coluna.

Estratégias para a prevenção de novas quedas e o apoio psicológico são componentes importantes no manejo. Grupos de pacientes podem ser úteis, com dicas práticas, promovendo o convívio, evitando o isolamento, a sensação de desvalia e a depressão que a osteoporose grave causa em muitos enfermos. O Projeto Promaff (Projeto Multicêntrico de Avaliação de Fraturas de Fêmur) desenvolvido pela Unicamp para o Ministério da Saúde em 2002, avaliou a conduta na fratura de fêmur por osteoporose nas macrorregiões geográficas do Brasil. Os resultados, desalentadores, mostraram que 91,3% dos pacientes fraturados, após submetidos a conduta cirúrgica, não foram encaminhados ao tratamento da osteoporose, a causa da fratura. Esses dados preocupantes devem ser corrigidos a partir da implantação de uma política nacional de assistência à osteoporose no Brasil.

## Hipercalcúria

### DEFINIÇÃO

A quantidade normal de cálcio eliminado pelos rins varia com a massa corporal e a dieta. Em geral, o limite superior para a excreção urinária de cálcio é 4 mg/kg/dia. Nos homens, 280 mg/dia, e nas mulheres, 240 mg/dia, em dieta de 1.000 mg de cálcio por dia. Nas dietas mais pobres em cálcio, como 400 mg/dia, observa-se redução da excreção urinária para 200 mg/dia, o que também se observa em relação ao sódio, que fica em torno de 100 mEq/dia ou menos. A reabsorção de cálcio no néfron proximal ocorre paralelamente à reabsorção de sódio. Portanto, altas taxas na excreção de sódio se acompanham de hipercalcúria.

### ETIOLOGIA

São mecanismos que provocam hipercalcemia ou que alteram a reabsorção renal de cálcio:

- **Hiper-reabsorção intestinal:** aumento na ingestão de cálcio através da dieta. Excesso de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>.
- **Hiperexcreção renal:** redução na reabsorção mineral de cálcio e fósforo, por defeitos primários no transporte desses elementos, aumentando a excreção.
- **Hiper-reabsorção óssea:** aumento da desmineralização.
- **Hipercalcúria por hipercalcemia:**
  - **Hiperparatireoidismo:** produção exagerada de PTH.
    - **Primário:** geralmente por adenoma na paratireoide; 70-90% do excesso do cálcio é totalmente eliminado do organismo, gerando hipercalcúria.

- **Secundário:** insuficiência renal, neoplasias.
- **Produção elevada de calcitriol:** o calcitriol sérico está elevado em metade dos pacientes com neoplasia e hipercalcemia.
- **Neoplasias ósseas:** carcinoma osteolítico metastático, sarcoma osteogênico, mieloma múltiplo (menos frequente).
- **Aumento da expressão da 1-alfa-hidroxilase por tecido neoplásico ou granulomatoso, que provoca aumento na produção de calcitriol:** linfoma, sarcoidose, beriliose, tuberculose e infecções fúngicas. Ocorrem supressão dos níveis de PTH, fósforo sérico normal ou elevado, hipercalcúria. Não é frequente a ocorrência de metástases ósseas.
- **Atrofia óssea por imobilização:** repouso absoluto, fratura, paralisia.
- **Osteodistrofias endócrinas:** doença de Addison, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, uso prolongado de glicocorticoide, acromegalia etc.
- **Doença de Paget:** hipercalcemia é menos frequente.
- Hipercalcemia idiopática infantil.
- **Dieta láctea excessiva:** é necessária ingestão muito elevada para provocar hipercalcemia secundária à hiperabsorção de cálcio.
- **Intoxicação por vitamina D:** ocorre absorção excessiva de cálcio. A hipercalcúria sempre precede a hipercalcemia.
- **Hipercalcúria sem hipercalcemia:**
  - **Hipercalcúria idiopática (HI):** é a anormalidade metabólica mais comum em pacientes com nefrolitíase, perfazendo 30%-50% de formadores de cálculo de oxalato de cálcio.<sup>84</sup> As manifestações clínicas mais frequentes são hematúria, dor abdominal e em flancos, infecções do trato urinário, nefrolitíase, disúria, enurese noturna e baixa massa óssea. Diversos fatores estão envolvidos no mecanismo da HI: defeito congênito na reabsorção tubular de cálcio, hiper-reabsorção intestinal de cálcio, síntese excessiva ou hipersensibilidade ao 1,25-hidroxicolecalciferol, hipofosfatemia por defeito na reabsorção tubular renal.
  - Acidose tubular renal (nefrocalcinose hiperclorêmica) por insuficiência tubular da reabsorção de bicarbonato, com acidogênese e amoniopose.
  - Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular).
  - Osteoporose primária ou secundária.
  - Acidose metabólica sistêmica, de qualquer etiologia.
  - Hiperparatireoidismo primário normocalcêmico, com hipercalcúria por defeito da ação do PTH em nível tubular. Também pode tratar-se de hiperparatireoidismo secundário com automatização à hipercalcúria renal.
  - **Intoxicação por metais pesados:** o cádmio provoca disfunção no túbulo proximal, onde se acumula por período prolongado, com meia-vida biológica em torno de 10 anos. Provoca doença tubulointersticial crônica, expressando-se com aminoacidúria, hipercalcúria, glicosúria, bicarbonatúria e uricosúria, levando a litíase em 25% dos casos.
  - **Gestação normal:** não se costuma observar formação de cálculos.



- **Nefrolitíase:** deficiência enzimática da osteopontina urinária ou uropontina, o mais potente inibidor do crescimento dos cristais de oxalato de cálcio e da nefrocalcina, que adere à superfície desses cristais, inibindo o crescimento dos mesmos. Apresentam 1,25-di-idroxivitamina D elevada 30%-40% dos casos; em 30%-40% há hipocitratúria, por defeito na acidificação da urina, com forte associação a hipercalcúria. Nota-se associação entre hiperuricosúria e nefrolitíase, mas não se conhece a causa. Litíase por fosfato de amônia magnésio (estruvita) pode se relacionar a hipercalcúria idiopática, quando o cálculo de oxalato sofre infecção secundária e dá origem ao cálculo de estruvita.

### Doenças genéticas que afetam o metabolismo cálcio-fósforo

- Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com produção elevada de 1,25 di-idroxivitamina D e hipercalcúria. É muito raro.
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante ligado ao X. Ocorre perda renal de fosfato. Níveis séricos de PTH e 25(OH)D são normais, mas ocorre hipercalcúria.
- **Doenças de Dent e perdedora de proteinúria de baixo peso molecular:** falha na reabsorção no túbulo proximal; apresentam hipercalcúria e nefrocalcinose.
- **Hipofosfatasia:** deficiência na produção da fosfatase alcalina, que se apresenta reduzida. Pode apresentar hipercalcemia. Adultos podem ter só osteopenia, e jovens, só odontofosfatasia.
- **Hipoparatiroidismo, com normocalcemia ou hipocalcemia:** devido à falta do PTH, não há retenção renal do cálcio, que é excretado em excesso.
- **Osteopetrose:** quando se acompanha de hiperparatiroidismo secundário, é comum ocorrerem hipercalcemia e hipercalcúria, que podem ser prevenidas com altas doses de vitamina D e dieta pobre em cálcio.

### Doença óssea de Paget

Descrita por Sir James Paget, em 1877, é doença sistêmica, de causa desconhecida, que gera deformidades, alterações hemodinâmicas e fraturas. Ocupa o terceiro lugar em frequência entre as doenças osteometabólicas.

A forma adulta da doença de Paget dos ossos é uma doença com forte componente genético, caracterizada pelo aumento focal no remodelamento ósseo, envolvendo 1 ou mais ossos do esqueleto. Nas áreas afetadas, a reabsorção óssea excessiva é acompanhada de neoformação óssea desorganizada, resultando em osso de qualidade inferior, com integridade mecânica diminuída.

Embora a maioria dos pacientes permaneça assintomática, a doença de Paget sintomática está associada a dor e risco de deformidades ósseas, fraturas patológicas, osteoartrose e surdez. Também existe um risco pequeno, mas bem definido, de degeneração sarcomatosa do osso afetado.<sup>85</sup>

A atividade da doença se reflete nos níveis séricos e urinários de marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo. A literatura médica atualmente disponível não fornece nenhuma evidência de que qualquer outro marcador seja superior à fosfatase

alcalina sérica (FAS), tanto para especificidade quanto para sensibilidade.

Trata-se de doença rara, com incidência mundial de 1/100.000. É mais frequente entre 60-80 anos e rara antes dos 45 anos. Alta prevalência na Europa; na Inglaterra, é em torno de 7%. No Brasil, a estimativa é de 150.000 casos em pacientes acima de 60 anos, especialmente aqueles de ascendência europeia. Um estudo realizado em Recife, por Bandeira e Griz, registrou 172 casos, em 22 anos, em população de 14.301 indivíduos, uma incidência de 0,12%.

Há registros de 7%-10% de doença de Paget em familiares de pacientes com a doença, mostrando predisposição genética. O gene PG2, um dos reguladores da osteoprotegerina, é encontrado em 15% dos pacientes. No entanto, também se identificam mutações protetoras em indivíduos predispostos.

A proteína nucleocapsídeo do vírus do sarampo é encontrada em inclusões nos osteoclastos, sugerindo reação cruzada, e a sequência gênica completa que codifica o vírus é encontrada na medula óssea dos pacientes. O vírus invade o osteoclasto, que se torna multinucleado e mais potente. Ocorre hiperatividade no sistema RANK/osteoprotegerina; o osteoblasto, ao tentar conter o desequilíbrio, promove neoformação óssea desorganizada, há aumento da celularidade com arranjo irregular e desordem arquitetônica. A histologia mostra aumento da vascularização, fibrose e separação nítida entre tecido doente e normal. O osso é frágil, e apresenta áreas alternadas de osso destrutivo e reparador.

### REGIÕES MAIS COMPROMETIDAS

- **Monostótica:** compromete apenas 1 região do esqueleto. Mais comum em mulheres.
- **Polioestótica:** forma mais frequente, compromete mais de 1 região do esqueleto, é mais comum em homens e nos membros inferiores.

### REGIÕES MAIS FREQUENTEMENTE ACOMETIDAS

- **Pelve:** 60%.
- **Vértebra:** 35%.
- **Crânio:** 40%.
- **Membros inferiores:** 32%.
- **Outros locais afetados:** costelas, clavícula, omoplata, pés.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- **Sintomáticas:** apresentação clínica mais comum, expressa como dor óssea em 70%-80% dos pacientes.
- **Achado radiológico:** em 50% dos casos, o motivo da solicitação do exame não tem relação com as alterações encontradas, embora, quando questionados, os pacientes se queixem de dor nesses locais.
- **Deformidades ósseas:** são comuns, especialmente em ossos longos e crânio, que pode apresentar fronte proeminente e face triangular, característica da doença.
- **Surdez:** menos frequente, em torno de 4% dos casos, secundária à compressão neurológica provocada pelas deformidades ósseas no crânio.
- **Outras complicações neurológicas:** mielopatia, radiculopatia, compressão medular, síndrome da cauda equina,



hidrocefalia, neuropatia craniana, invaginação basilar, cefaleia, disfunção cerebelar, demência.

- **Outras manifestações:** miopatia, artrose secundária, osteoporose, hipocalciúria.
- **Evolução para sarcoma:** 0,2%-1%.

## DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** avaliação dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Fosfatase alcalina óssea (FAO): normal em 10%-30% dos casos. CTX (beta): mais sensível, especialmente para monitoração do tratamento. NTX: de preferência não isometrado.
- **Cintilografia:** mostra aumento de captação nas regiões afetadas. Útil para diagnóstico, monitoração da progressão da doença e avaliação da resposta terapêutica. Alterada em 2%-23% dos casos. É o mais sensível dos métodos de imagem para avaliar atividade e extensão da doença.
- **Exames de imagem:** avaliação estrutural, alterações anatômicas e identificação de possíveis complicações.
- **Radiografias simples (raios X):** anormais em 56%-86%.
  - Espessamento do osso cortical.
  - Aumento do volume ósseo.
  - Áreas de rarefação e opacidade desorganizada na mesma região.
- **Coluna:** aumento do volume das vértebras, pedículos íntegros e alargados.
- Aumento da linha iliopectínea é achado característico.
- **Tomografia computadorizada:** se raios X não conclusivos.
- **Ressonância magnética:** na suspeita de transformação maligna.

## TRATAMENTO

Objetiva restaurar o metabolismo ósseo, prevenir complicações, deformidades, fraturas e aliviar a dor. Quando afeta ossos longos ou próximo à articulação de carga, o tratamento sempre deve ser realizado, e o mais precocemente possível.

- **Sintomático:** analgesia sempre, em qualquer fase da doença ou forma de apresentação, conforme a intensidade da dor de cada paciente. Analgésicos simples, anti-inflamatórios não hormonais e opiáceos, se necessário.
- **Bisfosfonatos:** medicamentos de escolha, por apresentarem melhores resultados.

## CONTROLE DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

- Medida de marcadores bioquímicos, principalmente fosfatase alcalina, a cada 4 ou 6 semanas, que devem mostrar redução gradativa e persistente.
- **Cintilografia:** a cada 3 ou 6 meses, que deve mostrar captação reduzida ou normal na região afetada.
- **Exames de imagem:** de acordo com cada caso.
- **Remissão clínica:** ausência de dor, de sinais inflamatórios e não evolução das deformidades.

## PERCENTUAL DE RESPOSTA TERAPÊUTICA, DE ACORDO COM A REDUÇÃO DA FAO

- **Calcitonina:** 35%. Dose: 50-100 UI/dia SC, por vários meses.
- **Tiludronato:** 44%. Dose: 400 mg/dia, por 3 meses.

- **Clodronato:** Dose: 300 mg/dia EV, por 5 dias seguidos.
- **Etidronato oral:** 52%. Dose: 400 mg/dia, por 6 meses.
- **Alendronato de sódio:** 65-79%. Dose: 20-40 mg/dia, por 6 meses.
- **Pamidronato:** 70%. Dose: 30-60 mg EV.
- **Risedronato:** 73%. Dose: 30 mg/dia, por 2 meses.

Atualmente, o tratamento formal para a doença óssea de Paget é a infusão venosa de ácido zoledrônico, dose única anual de 5 mg.<sup>86</sup> Logo após o primeiro mês, verifica-se redução importante dos marcadores de reabsorção óssea, que retornam aos níveis de normalidade. Alguns pacientes, com doença mais refratária, devem ser tratados a cada 6 meses.

O tratamento de complicações como a artrose secundária, decorrente das deformidades causadas pela osteíte, deve ser cogitado na dependência do grau de incapacidade induzido, principalmente quando ocorrer estenose do canal vertebral.

Correções cirúrgicas: prótese, osteotomia da tíbia, placas, correções de fraturas, laminectomia descompressiva (mais em coluna dorsal). Entretanto, atualmente as complicações do ato cirúrgico, principalmente as associadas à angiogênese, devem ser evitadas mediante a execução de infusão venosa prévia de ácido zoledrônico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Health. NIH3 Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001; 285:785-95.
2. Kanis J, Melton 3rd LJ, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 1994; 9:1137-41.
3. Wasnich R. Bone mass measurement: prediction of risk. Am J Med. 1993; 95:65-105.
4. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2006; 81(5):662-72.
5. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. Rev. Saúde Pública [on-line]. 2010; 44(3):479-85.
6. Garcia R, Leme MD, Garcez-Leme LE. Evolution of Brazilian elderly with hip fracture secondary to a fall. Clinics. 2006; 61(6):539-44.
7. Vidal EI, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic record linkage study in Brazil. Osteoporos Int. 2006; 17(10):1569-76.
8. IBGE, 2010 disponível em: [www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12&uf=00](http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12&uf=00), acessado em 13 de maio de 2013.
9. Melton 3rd LJ. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995; 10:175-7.
10. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. Osteoporos Int. 1993; 14(6):496-9.
11. Silveira VA, Medeiros, Coelho-Filho JM et al. Hip fracture incidence in an urban area in Northeast Brazil. Cad Saúde Pública. 2005; 21(3):907-12.
12. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marília, Brazil. J Nutr Health Aging. 2004; 8(5):362-7.
13. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. Lancet. 2002; 359(9319):1761-7.
14. Siris ES, Brennan SK, Miller PD et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal



- women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004; 19(8):1215-20.
15. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. 2002; 87(4):1586-92.
  16. Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age and Ageing.* 2006; 35-s2: ii27-ii31.
  17. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19:219-33.
  18. Boyce BB, Rosenberg E, Papp AE, Duong LT. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42(12):1332-41.
  19. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL /RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004; 292(4):490-5.
  20. Boyce BF. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(4):711-22.
  21. Poolle KE, van Bezooijen RL, Loveridge N et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb J.* 2005; 19:1842-4.
  22. Albright F, Bloomberg E, Smith P. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1940; 55:298-305.
  23. Nelson ER, Wardell SE, MacDonnell EP. Themolecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone.* 2013; 53:42-50.
  24. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone.* 2008; 43:92-100.
  25. Jamal SA, Reid LS, Hamilton CJ. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2013; 24:763-70.
  26. Kim JH, Liu X, Wang J et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013; 5(1):13-31.
  27. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald O. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest.* 2006; 116(5):1202-9.
  28. Chen G, Deng C, Li Y. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012; 8:272-88.
  29. Luo Q, Kang Q, Si W et al. Connective tissue growth factor (CTGF) is regulated by Wnt and bone morphogenetic proteins signaling in osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biol Chem.* 2004; 279:55958-68.
  30. Marques Neto JF, Fillardi S. Osteoporose induzida por fármacos. In: Cossermelli W. *Terapêutica em reumatologia.* São Paulo: Lemos; 2000. p. 1047-57.
  31. Kanis JA. Bone mineral DXA as a fracture predictor fracture. *Bone.* 2002; 30:251-8.
  32. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011; 377:1276-87.
  33. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone.* 2008; 43:1115-21.
  34. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(1):107-12.
  35. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000; 11(3):192-202.
  36. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.* 1998; 8:468-89.
  37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX trade mark and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4):385-97.
  38. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int.* 1999; 9(3):242-53.
  39. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001; 285(3):320-3.
  40. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom.* 2000; 3:281-90.
  41. Tourinho T. Prevenção da osteoporose. In: Brandão A. *Medicina Interna.* Rio de Janeiro: Revinter; 199. p. 277-84.
  42. US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Disponível em: [www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth](http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth). Acesso em 29 de maio de 2013.
  43. Palombaro KM, Black JD, Buchbinder R, Jette DU. effectiveness of exercise for managing osteoporosis in women postmenopause. *Phys Ther.* 2013 May 23.
  44. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22:813-29.
  45. Bultink IEM, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(2):185-97.
  46. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24(1):23-57.
  47. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d2040.
  48. Marques Neto JF. Vitamina D e metabólitos ativos. In: Szenjfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 321-35.
  49. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 95:471-478, 2010.
  50. Greene-Finestone LS, Berger C, Groh M et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011; 22:1389-99.
  51. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:353-73.
  52. Holick MJ. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med.* 2007; 357:266-81.
  53. Holick MJ, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1153-8.
  54. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167(16):1730-7.
  55. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 290:1729-38.
  56. Roussow JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33.
  57. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2272-82.



58. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:2267-94.
59. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; 280:2077-82.
60. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996; 348(9041):1535-41.
61. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999; 282:1344-52.
62. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; 11:83-91.
63. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001; 344:333-40.
64. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1241-9.
65. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:654-61.
66. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1838-46.
67. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:1809-22.
68. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New Engl J Med.* 2007; 357:1-11.
69. Kanis JA, Johnell O, Black DM et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone.* 2003; 33:293-300.
70. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A metaanalysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone.* 2010; 47:729-35.
71. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756-65.
72. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41:178-86.
73. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Anabolic therapies in osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(9):916.
74. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344:1434-41.
75. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1507-13.
76. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350:459-68.
77. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2816-22.
78. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(4):580-93.
79. Tourinho TF, Capp E, Brenol JC, Stein A. Physical activity prevents bone loss in premenopausal women with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2008; 28(10):1001-7.
80. Hakala M, Kröger H, Valleala H et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41(4):260-66.
81. Karras D, Stoykov I, Lems WF et al. Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol.* 2012; 39:600-9.
82. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:872-5.
83. Karlsson MK, Magnusson H, von Schewelow T, Rosengren BE. Prevention of falls in the elderly – a review. *Osteoporos Int.* 2013 Mar; 24(3):747-62.
84. Santos Jr ACS, Lima EM, Oliveira EA, Silva ACS. Bone disease and cytokines in idiopathic hypercalciuria: a review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 2011; 4(7-8):405-10.
85. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone – an update. *Aust Fam Physician.* 2012; 41(3):100-3.
86. Reid I, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:898-908.



## Artropatias endócrinas

Luiz Severiano Ribeiro

Leonardo Maurício Diniz

### INTRODUÇÃO

As manifestações reumáticas associadas às doenças endócrinas são frequentes, entretanto algumas ainda são motivo de questionamento quanto à sua verdadeira relação causal com cada endocrinopatia em particular.

O reumatologista comumente se depara com as endocrinopatias em sua prática clínica diária, quer seja avaliando uma manifestação osteoarticular de uma doença endócrina já definida, quer seja diagnosticando uma dessas doenças ante um quadro reumatológico em propedêutica. A questão a ser levantada para cada uma dessas manifestações é se realmente existiria uma relação de causalidade entre elas.

Esse não será, no entanto, o objetivo do capítulo, mas, sim, apontar aquelas associações mais prevalentes para cada endocrinopatia considerada, corroborada por estudos epidemiológicos, bem como relatar as associações pouco estabelecidas, que necessitam ainda de comprovação.

### DIABETES MELLITUS

Várias são as manifestações reumatológicas associadas ao diabetes *mellitus* (DM). Muitas delas são consideradas secundárias às alterações neuropáticas da doença ou a uma deposição excessiva de tecido conjuntivo em resposta ao componente microvascular isquêmico da mesma.

Ao longo dos anos, tentativas de classificação dessas manifestações têm sido propostas, podendo ser desta maneira agrupadas:<sup>1-4</sup>

- Manifestações únicas decorrentes das complicações do diabetes ou intrínsecas a ele (infarto muscular do diabetes).
- Manifestações que ocorrem mais frequentemente associadas ao DM (capsulite adesiva, periartrite calcificada do ombro, síndrome da limitação da mobilidade articular ou contratura

em flexão dos dedos [CFD], contratura de Dupuytren, tenossinovite flexora ou dedo em gatilho, artropatia neuropática de Charcot, síndrome do túnel do carpo [STC] e outras neuropatias).

- Associações possíveis, que compartilham fatores de risco inerentes ao DM e à síndrome metabólica (hiperostose esquelética idiopática difusa [DISH], gota) e a osteoartrite.

A etiologia e a fisiopatologia de muitas dessas manifestações musculoesqueléticas (capsulite adesiva, Dupuytren, CFD, dedo em gatilho) permanecem indefinidas, mas existem evidências de que sejam decorrentes de uma alteração da glicosilação enzimática do colágeno, levando a uma produção excessiva de *cross-links* colágenos e à geração de mediadores pró-inflamatórios e moléculas de adesão. Esse processo é acelerado pelos níveis persistentemente elevados da glicose, o que gera aumento da deposição e perda da elasticidade do tecido conjuntivo.

A capsulite adesiva é relatada como prevalente em 0% a 10% da população geral, ocorrendo em cerca de 7% a 30% dos pacientes diabéticos. No DM, o envolvimento bilateral é mais comum, acometendo indivíduos em uma faixa etária mais jovem quando em comparação com a população não diabética. Ocorre mais frequentemente no DM tipo 2 (DM2), associada à doença de maior duração, sem predileção aparente quanto ao sexo.<sup>4</sup>

A contratura de Dupuytren é mais prevalente no DM (5% a 21%) do que na população geral (3% a 9%). Por outro lado, a prevalência de DM em pacientes diagnosticados com Dupuytren é de 13% a 39%. Assim como ocorre na capsulite adesiva, é mais frequentemente bilateral. É mais prevalente no sexo masculino e associa-se ao tempo de evolução da doença, mas não foi detectada associação a um controle metabólico precário.<sup>2,4</sup>

A CFD é uma manifestação muito frequente no DM, especialmente no do tipo 1, com prevalência estimada de 8% a 58% e associada ao tempo de duração do DM1, sem correlação aparente com o controle metabólico.<sup>2,4</sup>



A tenossinovite flexora (dedo em gatilho) é mais prevalente no DM1 (20%) quando em comparação com o DM2 (3%) e com a população geral (2%). A prevalência de DM em pacientes com tenossinovite flexora é de cerca de 10%. Além disso, encontra-se também associada ao tempo de evolução da doença.<sup>4,5</sup>

Em um estudo transversal controlado realizado Ribeiro e Diniz<sup>6</sup> em 206 pacientes diabéticos e 140 controles não diabéticos, foi encontrada significância estatística para várias das alterações secundárias à deposição inadequada de tecido conjuntivo, como a tenossinovite flexora, a periartrite calcificada de ombros e a CFD. Esses dados encontram ressonância na literatura mundial. O mesmo não se observou quanto à capsulite adesiva e à contratura de Dupuytren, para as quais se encontrou inicialmente uma associação. Esta, porém, não se manteve após comparação por grupo etário de prevalência dessas manifestações (pacientes com  $\geq 40$  anos), trazendo como conclusão final uma associação provável para essas variáveis e o diabetes.

A síndrome do túnel do carpo foi detectada em 10% dos pacientes diabéticos, tendo sido considerada uma manifestação prevalente associada à doença.

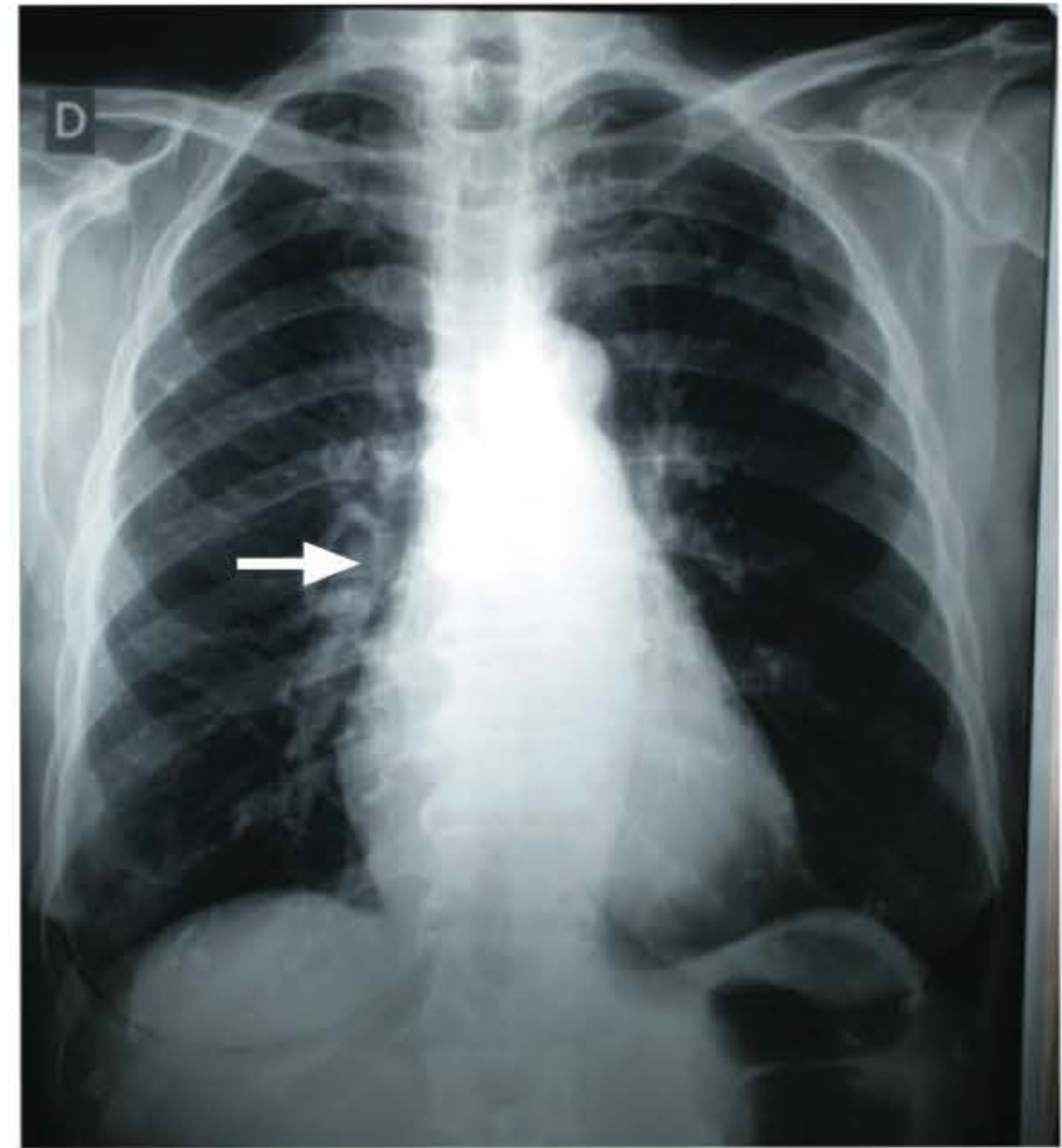
A polineuropatia simétrica distal foi encontrada em 63% dos casos de diabetes, não se observando significância para as variáveis idade, sexo, tipo de diabetes, tempo de evolução da doença ou terapêutica empregada. A neuropatia autonômica ocorreu em 37,4% do grupo diabético, estando associada à presença da polineuropatia simétrica distal em 87% dos casos. Mostrou-se mais prevalente na doença de longa evolução, sem apresentar correlação com a idade do paciente.<sup>6</sup>

Existe uma série de condições reumáticas diretamente associadas à presença da neuropatia diabética. Entre elas se destacam a osteomielite, a artrite séptica, a neuroartropatia de Charcot e a osteólise do pé diabético.<sup>7</sup>

Em relação à artropatia neuropática de Charcot, a teoria neurotrófica, segundo a qual a desnervação autonômica responsável pela vascularização óssea seria a responsável pelo dano osteoarticular irreversível, vem sendo confrontada, nos últimos anos, por falta de evidências. Estudos recentes têm demonstrado que a mesma está possivelmente associada à fratura óssea de estresse na presença da polineuropatia.<sup>8</sup> A osteopenia, associada ao DM1, também parece ser um fator contributivo. É uma complicação rara do DM, presente no DM1 em indivíduos mais jovens e com maior tempo de evolução da doença do que no DM2. É relatada uma incidência aumentada em pacientes diabéticos obesos e com neuropatia.<sup>4</sup>

A prevalência detectada de DISH (Figura 20.1) na população diabética varia entre 13% e 49% dos casos, em comparação com uma prevalência de 1,6% a 13% da população geral. Diferente de outras manifestações reumatológicas, não parece haver associação entre esta e o tempo de evolução do diabetes. No entanto é frequentemente associada à presença de síndrome metabólica e a um risco aumentado de doença cardiovascular.<sup>4</sup>

As inter-relações entre gota, hiperuricemia e síndrome metabólica são conhecidas. A síndrome metabólica aumenta o risco de doença aterosclerótica cardiovascular e de DM2. Em um estudo prospectivo realizado em 11.351 homens para avaliação da doença cardiovascular,<sup>9</sup> aqueles considerados de alto risco e com o diagnóstico de gota apresentaram risco maior para desenvolvimento futuro de DM2, independentemente de outros



**FIGURA 20.1** DISH: pontes ósseas contínuas localizadas caracteristicamente à margem direita das vértebras torácicas (seta).

fatores considerados. Um estudo recente<sup>10</sup> aponta para uma relação de interdependência mútua, no que diz respeito aos fatores genéticos, entre gota e DM2, independente da obesidade e/ou do consumo de álcool.

Possíveis relações causais com base genética também têm sido pesquisadas quanto à presença de artrite reumatoide (AR) e DM1.<sup>11</sup>

## ACROMEGALIA

A produção excessiva do hormônio de crescimento (GH) por um adenoma da hipófise anterior, o que resulta em uma estimulação crônica de fibroblastos, condrócitos e osteoblastos, é responsável, no adulto, por uma série de manifestações

**TABELA 20.1** Manifestações reumatológicas associadas ao diabetes *mellitus*

Manifestações únicas ou intrínsecas ao DM	Infarto muscular do diabetes®
Manifestações mais prevalentes no DM	Capsulite adesiva CFD Dedo em gatilho Contratura de Dupuytren Charcot STC Neuropatias periféricas Neuropatia autonômica
Manifestações possíveis	DISH Gota

CFD: contratura em flexão dos dedos; STC: síndrome do túnel do carpo; DISH: hiperostose esquelética idiopática difusa.

\*Complicação rara do DM de longa evolução que se apresenta com dor súbita e edema geralmente localizado na coxa e se resolve espontaneamente.<sup>12</sup>



musculoesqueléticas insidiosas e de difícil diagnóstico. Essas manifestações são responsáveis pela principal causa de morbidade e instabilidade funcional desses pacientes.<sup>7,12</sup>

A hipertrofia da cartilagem articular, as calcificações em partes moles e a exuberante neoformação óssea às margens articulares consequentes dessa hiperestimulação serão os determinantes das alterações radiológicas às quais o reumatologista deverá estar bem atento. Alguns sinais radiográficos podem sugerir o diagnóstico de acromegalia, como aumento de partes moles (p. ex.: coxim calcâneo > 21 mm) e do espaço intra-articular (observado em radiografias simples das mãos e/ou dos joelhos), tufo distais das falanges em “ponta de flecha” (resultado da neoformação óssea, também observada em radiografias simples das mãos) e calcificações periarticulares (na presença de outras alterações sugestivas da doença). Os sítios articulares mais frequentemente afetados são mãos, ombros, quadris, joelhos, mandíbulas e colunas cervical e lombar.

A síndrome do túnel do carpo resulta da compressão do nervo mediano por tecido fibroso no retináculo cárpico e, especialmente, por edema do nervo mediano, sendo relatada em metade dos pacientes. O tratamento da acromegalia resulta em pronta melhora do quadro.<sup>12</sup>

A fraqueza muscular proximal, que deve ser diferenciada daquela observada na polimiosite devido à ausência de alterações eletromiográficas e aos níveis normais das enzimas musculares, é relatada em 50% dos casos, sendo sua etiologia ainda pouco conhecida.

O fenômeno de Raynaud, possivelmente por espessamento da parede vascular, é descrito em 1/3 dos casos de acromegalia.<sup>7</sup>

## TIREOIDE

### HIPOTIREOIDISMO

A artropatia associada ao hipotireoidismo apresenta-se com dor, edema e rigidez articular. Pode, em algumas ocasiões, ocorrer sob a forma de uma poliartrite simétrica, envolvendo pequenas articulações das mãos e dos pés, os punhos e os joelhos, assimilando-se, nessas circunstâncias, a um quadro de AR soronegativa. O líquido sinovial, no entanto, é do tipo não inflamatório, e a manifestação articular é reversível após a reposição do hormônio tireoidiano.<sup>7,12</sup>

Em indivíduos idosos, o hipotireoidismo pode mimetizar um quadro de polimialgia reumática, com dor em cintura escapular e pélvica associada a rigidez generalizada. Mais comum é a ocorrência de uma miopatia proximal sob a forma de fraqueza muscular progressiva com elevação das enzimas musculares. A eletroneuromiografia pode apresentar um padrão miopático em cerca de metade dos casos. A biópsia muscular é normal. Menos frequente é o quadro de dor, rigidez e hipertrofia da musculatura proximal associada a câimbras, que recebe o nome de síndrome de Hoffmann.

O fenômeno de Raynaud e a síndrome do túnel do carpo (STC) também são considerados manifestações associadas ao hipotireoidismo.<sup>12,13</sup>

### HIPERTIREOIDISMO

A acropatia tireoidiana é de ocorrência rara, apresentando-se com periostite, especialmente no nível das metacarpofalangianas,

com consequente edema de partes moles, além de baqueteamento digital. Ocorre frequentemente associada a oftalmopatia (exoftalmia) e dermatopatia (mixedema pretibial).<sup>12</sup>

Fraqueza muscular proximal e simétrica sem elevação das enzimas musculares, mas algumas vezes com alterações miopáticas à eletroneuromiografia (potenciais polifásicos), é um achado comum. O quadro é rapidamente reversível com a instituição do tratamento e a biópsia muscular é inespecífica.<sup>7,13</sup>

O elevado *turnover* ósseo secundário à doença é responsável pela perda da massa óssea com consequente osteoporose.<sup>13</sup>

São também dignos de nota os quadros relatados de vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em decorrência do uso do propiltiouracil.<sup>12,14</sup>

## TIREOIDITE AUTOIMUNE

A tireoidite crônica autoimune, tireoidite de Hashimoto, frequentemente se acompanha de outras manifestações autoimunes, como o que se observa com relação às doenças difusas do tecido conjuntivo.<sup>13</sup> Em um dos trabalhos pioneiros nessa busca da associação entre doenças reumáticas e disfunção tireoidiana, Becker *et al.*,<sup>15</sup> em 1963, avaliaram 506 pacientes com o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto. Encontraram, em 119 deles (23,5%), sinais e sintomas sugestivos ou diagnósticos de doenças difusas do tecido conjuntivo, e em 40 (7,9%), uma “síndrome de fibrosite secundária”. Outros 54 pacientes (10,7%) apresentaram dor musculoesquelética em extremidades, sem um diagnóstico definido.

Aarflot e Bruusgaard<sup>16</sup> avaliaram a associação da dor musculoesquelética crônica disseminada para a presença de anticorpos antitireoidianos em 737 homens e 771 mulheres. Os autores encontraram uma prevalência aumentada dos anticorpos antitireoidianos em mulheres com dor musculoesquelética crônica disseminada. Nesse estudo não foi, contudo, avaliada a presença de fibromialgia.

Ribeiro<sup>6</sup> realizou um estudo transversal em 146 pacientes fibromiálgicas e 74 controles femininos não fibromiálgicos para avaliação da ocorrência de anticorpos antitireoidianos. Nesse estudo foi detectada uma associação entre fibromialgia e presença de anticorpos antitireoidianos (razão de chance [RC] = 4,52, intervalo de confiança [IC] 1,86-11), especialmente para os anticorpos antiperoxidase da tireoide (anti-TPO), em mulheres mais jovens.<sup>17</sup>

## PARATIREOIDES

### HIPERFUNÇÃO

A secreção aumentada e autônoma do paratormônio (PTH), após longo período subclínico, levando a desmineralização óssea, fraturas e deformidades, tem-se tornado cada vez menos comum como forma de apresentação do hiperparatireoidismo. Isso se deve à conduta de busca ativa precoce dessa disfunção endócrina. O PTH aumenta o *turnover* ósseo, com efeitos catabólicos ou anabólicos sobre o osso, os quais dependem da idade, do sítio esquelético comprometido ou de variações séricas do hormônio ao longo do tempo.

Em geral, os níveis séricos persistentemente elevados têm um efeito catabólico, enquanto os aumentos discretos e intermitentes



têm um efeito anabólico. Pode ocorrer, no entanto, desmineralização óssea cortical e trabecular. O quadro clínico com comprometimento ósseo importante é a osteíte fibrosa cística, caracterizada pela presença de cistos ósseos, tumores marrons, fraturas e deformidades. Os achados radiológicos incluem a reabsorção subperiosteal das falanges distais.<sup>12</sup>

A manifestação articular mais diretamente vinculada ao hiperparatireoidismo é a condrocalcinose. Crises de pseudogota podem ocorrer mais raramente.<sup>18,19</sup>

## HIPOFUNÇÃO

A secreção deficiente do PTH, geralmente secundária à destruição imunológica das paratireoides ou devida à remoção cirúrgica, pode se expressar clinicamente com manifestações musculoesqueléticas. A fraqueza muscular decorrente da hipocalcemia é responsiva ao tratamento com vitamina D e cálcio.<sup>13</sup> Um quadro de DISH pode ocorrer associado ao hipoparatiroidismo, o que, às vezes, pode levar a dificuldades no diagnóstico diferencial com a espondilite anquilosante. A dor, quando presente, é responsiva ao tratamento com calcitriol.<sup>13,20</sup>

O pseudo-hipoparatiroidismo resulta de uma resistência periférica ao PTH em órgãos-alvo (ossos e rins). Níveis séricos elevados do PTH ocorrem associados à hipocalcemia e à hiperfosfatemia. O tipo 1a (herança materna) expressa-se fenotipicamente pela osteodistrofia hereditária de Albright e por meio de calcificações subcutâneas, baixa estatura e encurtamento dos metacarpos (geralmente o 4º e o 5º) (Figura 20.2). O tipo 1b (herança paterna), também denominado pseudopseudo-hipoparatiroidismo, apresenta-se com as manifestações da osteodistrofia de Albright, sem evidência de resistência hormonal.<sup>20,21</sup>



**FIGURA 20.2** Paciente com o diagnóstico de pseudopseudo-hipoparatiroidismo e manifestações da osteodistrofia de Albright: notar o encurtamento das quartas metacarpofalangianas.

## SUPRARRENAIS

### HIPERFUNÇÃO

O hipercortisolismo endógeno (Cushing idiopático) ou exógeno (iatrogênico) é responsável por osteoporose e necrose avascular do osso. A necrose avascular geralmente ocorre após o uso prolongado dos corticosteroides, mas pode se desenvolver mesmo após descontinuação dos mesmos. Como fator de risco inequívoco para a osteonecrose, o grau de exposição ao corticoide, em termos de dose e duração, é bastante variável.<sup>22</sup>

A miopatia proximal por esteroide ocorre com fraqueza e dor. As enzimas musculares encontram-se inalteradas, e a eletroneuromiografia apresenta um padrão miopático. A biópsia muscular, na maior parte das vezes, apresenta alterações de atrofia em fibras do tipo 2.<sup>13</sup>

### HIPOFUNÇÃO

A doença de Addison é de ocorrência rara e difícil diagnóstico. Os sintomas incluem perda de peso, mialgia, fadiga, dor abdominal, náusea, hiperpigmentação e hipotensão. A causa primária, em contraste com os estudos pregressos nos quais a tuberculose figurava como principal agente etiológico, é a autoimunidade. As queixas musculoesqueléticas durante a crise adrenal ocorrem como contraturas dolorosas em flexão dos quadris e joelhos. Mais comumente, a forma iatrogênica, que se desenvolve a partir da supressão abrupta da corticoterapia sistêmica, apresenta-se com hipotensão e hipercalemia.<sup>13</sup> Uma síndrome clínica descrita em 1983, associando a doença de Addison a tireoidite autoimune, síndrome de Sjögren e sarcoidose, passou a ser designada pelo acrônimo TASS (tireoidite de Hashimoto, Addison, Sjögren e sarcoidose).<sup>7</sup>

## MISCELÂNEA

### GRAVIDEZ

Apesar de não ser uma doença, mas constituir uma situação em que estão presentes importantes alterações hormonais, é bem documentada a ocorrência de STC no último trimestre da gravidez.<sup>7</sup>

A necrose avascular do osso durante a gravidez em mulheres sem fatores de risco para a osteonecrose é um fenômeno raro, mas reconhecido. Ocorre como dor no quadril e é diagnosticada por ressonância magnética com posterior progressão clínica. Muitos casos relatados foram abordados com cirurgia. Pode confundir-se com a osteoporose transitória do quadril durante a gravidez, que tem resolução espontânea alguns meses após o parto. O tratamento inclui medidas de repouso e analgésicos.<sup>23</sup>

### SÍNDROME POEMS

Designada pelo seu acrônimo em 1980, a síndrome POEMS apresenta-se composta por polineuropatia (desmielinização à degeneração axonal), organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenopatia), endocrinopatias (as mais variáveis), displasia de células plasmáticas com alteração monoclonal (M) e lesões cutâneas (angiomas, hiperpigmentação, hipertricose, lesões esclerodérmicas e alterações brancacentas das unhas).<sup>24</sup>



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003; 114:753-7.
2. Arkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003; 17:945-70.
3. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36:681-99.
4. Bañón S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42:1-10.
5. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS et al. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2002; 112:487-90.
6. Ribeiro LS, Diniz LM. Desordens reumáticas associadas ao diabetes melito. *Rev Bras Reumatol.* 1993; 33:5-10.
7. McGuire JL, Lambert RE. Arthropathies associated with endocrine disorders. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S et al. *Textbook of Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1499-513.
8. Chantelau E, Onvlee GJ. Charcot foot in diabetes: Farewell to the neurotrophic theory. *Horm Metab Res.* 2006; 38:361-7.
9. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:1567-70.
10. Lai HM, Chen CJ, Su BY et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology.* 2012; 51:715-20.
11. Liao KP, Gunnarsson M, Kallberg H et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anticyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:653-60.
12. Helfgott SM. Rheumatoid manifestations of endocrine and lipid disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. *Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1907-12.
13. Chakravarty SD, Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25:37-43.
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revisited International Chapel Hill Consensus nomenclature of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 1:1-11.
15. Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's autoimmunity. *N Engl J Med.* 1963; 268:277-80.
16. Aarflot T, Bruusgaard D. Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. *Scand J Prim Health Care.* 1996; 14:111-5.
17. Ribeiro LS, Proietti FA. Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies and depression. *J Rheumatol.* 2004; 31:2036-40.
18. Huaux JP, Geubel A, Koch MC et al. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin Rheumatol.* 1986; 5:317-24.
19. McGill PE, Grange AT, Royston CS. Chondrocalcinosis in primary hyperparathyroidism. Influence of parathyroid activity and age. *Scand J Rheumatol.* 1984; 13:56-8.
20. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2005; 72:89-91.
21. Spiegel AM. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine.* 22. ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1562-70.
22. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32:94-124.
23. Hasegawa Y, Iwase T, Iwasada S et al. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999; 119:112-4.
24. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJM and The French Study Group on POEMS Syndrome: POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. *Am J Med.* 1994; 97:543-53.



# Doenças inflamatórias do tecido conjuntivo no adulto

CAPÍTULO 21	Artrite reumatoide	303
CAPÍTULO 22	Síndrome de Sjögren	329
CAPÍTULO 23	Espondiloartrites	340
CAPÍTULO 24	Lúpus eritematoso sistêmico	378
CAPÍTULO 25	Esclerose sistêmica	411
CAPÍTULO 26	Doenças inflamatórias musculares	433
CAPÍTULO 27	Síndromes vasculíticas	441
CAPÍTULO 28	Doenças indiferenciadas, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de superposição	467
CAPÍTULO 29	Síndrome antifosfolipídica	474
CAPÍTULO 30	Doenças reumáticas e gravidez	485







## Artrite reumatoide

Maria Raquel da Costa Pinto

Manoel Barros Bertolo

Adriana Maria Kakehasi

Marco Antonio P. Carvalho

*"Todo mineiro tem um trem de ferro apitando nas veias,  
uma montanha brilhando nos olhos e uma banda tocando nos ouvidos."*

JORGE FERNANDO DOS SANTOS

### INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) – doença sistêmica do tecido conjuntivo cujas alterações predominantes ocorrem nas estruturas articulares, periarticulares e tendinosas – manifesta-se por meio dos sinais cardinais de inflamação, e o substrato anatômico mais característico desse acometimento está sediado na membrana sinovial. Como se trata de doença sistêmica, embora as manifestações articulares lhe sejam típicas, muitos órgãos podem ser envolvidos, sobretudo naqueles pacientes com doença articular mais grave.

A despeito de se saber muito acerca de sua epidemiologia e seus aspectos genéticos e imunológicos, a AR continua sendo uma enfermidade de causa desconhecida, apesar da descoberta de alguns fatores que podem participar do desencadeamento e da perpetuação da doença. Uma grande variedade de manifestações é possível não somente em sua apresentação, mas também durante o curso clínico, podendo causar desconforto que dura de semanas a meses ou até mesmo anos de profunda incapacidade.

Recentes avanços no entendimento do processo inflamatório da AR permitiram o desenvolvimento de um arsenal terapêutico que propicia, atualmente, maior chance de remissão clínica, com consequente melhora da qualidade de vida.

### EPIDEMIOLOGIA

A AR é uma das doenças reumáticas mais frequentes. Sua incidência e prevalência apresentam variações entre as diferentes regiões geográficas do mundo. A maior parte das informações disponíveis vem da Europa e dos Estados Unidos,<sup>1</sup> onde ocorre em cerca de 0,5% a 1% da população caucasiana, com taxas mais baixas entre os descendentes de asiáticos e africanos. A incidência média anual nessas regiões varia entre 0,02% a 0,05%,<sup>2,3</sup> e sua ocorrência pode ser observada em todos os grupos étnicos,<sup>1</sup>

mas ao redor do mundo existem grupos específicos que apresentam uma incidência muito mais alta. Um exemplo são algumas etnias de índios norte-americanos que apresentam uma prevalência de até 6%.<sup>2</sup> Dados a respeito da América Latina e do Brasil são mais escassos. Com base em estudos feitos em diferentes países da região, pode-se estimar uma taxa de prevalência de 0,4% para todo o continente.<sup>4</sup> Estudo multicêntrico brasileiro, em amostras populacionais das macrorregiões do país, encontrou prevalência de até 1% da população adulta.<sup>5</sup> Senna *et al.*, em um estudo seccional com 3.038 pessoas residentes na cidade de Montes Claros, Minas Gerais, encontraram uma prevalência de 0,46% de AR.<sup>6</sup>

Embora possa iniciar-se em qualquer idade, a AR ocorre mais frequentemente na faixa dos 30 aos 50 anos.<sup>7</sup> Na América Latina, estudos mostram que a idade média de início da doença é por volta dos 40 anos, 10 anos mais cedo do que na população caucasiana da Europa e dos Estados Unidos. Em cerca de 2 anos, a maioria dos pacientes que desenvolviam trabalhos manuais interrompe as suas atividades.<sup>4</sup>

A doença acomete ambos os sexos, mas há predomínio do feminino na proporção de 3:1, segundo estudos feitos na Europa e nos Estados Unidos.<sup>8</sup> Na América Latina, essa proporção foi estimada em cerca de 8 mulheres acometidas para cada homem.<sup>4</sup>

Um grande estudo multicêntrico, prospectivo e observacional foi desenvolvido pelo Grupo Latino-Americano de Artrite Reumatoide (GLADAR) a partir de 2003, envolvendo 14 países da América Latina. Foram incluídos de forma consecutiva nessa coorte 1.093 pacientes com AR precoce (menos de 1 ano de início dos sintomas). Dos pacientes incluídos, 85% foram mulheres. Os principais grupos étnicos identificados foram mestiços (indivíduos com ancestrais europeus e indígenas, 43%), caucasianos (31%), afro-latino-americanos (indivíduos com pelo menos um ancestral africano, 19%) e ameríndios (4%). A maioria dos pacientes (58%) era de classe socioeconômica baixa ou média baixa e 77% deles tinham menos de 12



anos de educação formal. É importante ressaltar que o baixo nível socioeconômico e cultural dificulta a correta utilização dos medicamentos prescritos, assim como a adesão ao tratamento como um todo. A média de idade de início dos sintomas foi de 46 anos, mas as mulheres apresentaram um início de doença significativamente mais precoce (45,3 anos *versus* 49,9 anos para os homens). A duração média da doença na primeira visita foi de 5,8 meses (desvio-padrão [DP] de 3,8 meses), tendo sido observada alta incidência de erosões articulares nas radiografias de pés e mãos, assim como altos escores de atividade da doença (DAS28), sugerindo uma maior agressividade da AR nos pacientes latino-americanos em estágio precoce.<sup>4,9</sup>

A prevalência da enfermidade é 2 a 10 vezes maior entre os parentes de primeiro grau de pacientes com AR. Estudos mostram um risco aumentado em 30 vezes para o desenvolvimento da doença entre gêmeos monozigóticos, enquanto entre dizigóticos e irmãos não gêmeos o risco foi de 6 vezes em relação a grupos controles. A existência de agregação familiar indica seu caráter hereditário, no entanto a herança da AR é poligênica e não segue um padrão mendeliano.<sup>10</sup> Não obstante, o risco familiar de recorrência da AR é pequeno quando em comparação com outras doenças autoimunes.<sup>7</sup> Além disso, a AR é considerada uma doença multifatorial, resultando da interação de fatores genéticos e ambientais, como o tabagismo, que contribuem para sua ocorrência e expressão.<sup>3</sup>

A AR exerce um impacto significativo sobre os pacientes e a sociedade como um todo devido a sua morbidade, mortalidade, efeitos adversos na qualidade de vida e custos econômicos,<sup>3</sup> apesar dos tratamentos mais novos e efetivos. Por acometer pacientes em idade produtiva e podendo determinar importante limitação na capacidade funcional e laboral, custos indiretos relacionados a esse contexto devem ser também incorporados às análises de farmacoeconomia.<sup>11</sup> Nos Estados Unidos, na década de 1990, as taxas de incapacidade para o trabalho em diferentes grupos de pacientes com AR variavam entre 51% e 60%.<sup>12</sup>

No Brasil, assim como em outros países, os custos relacionados com a AR são elevados, sendo os custos indiretos da doença maiores ainda nos pacientes com maior incapacidade funcional.<sup>13</sup> Os gastos com os pacientes assumem maior impacto nos países em desenvolvimento, onde os recursos financeiros para a saúde são mais limitados.<sup>1</sup> Em muitos casos, ainda há uma necessidade prioritária de se resolverem os problemas causados por doenças infecciosas, moléstias materno-infantis, lesões decorrentes da violência, entre outros. Esse quadro, em muitos países, impede que os esforços e recursos públicos para a saúde sejam direcionados para as doenças incapacitantes como a AR.<sup>4</sup>

Observa-se também um aumento da mortalidade quando se comparam os pacientes com a população geral, havendo redução da expectativa de vida em 3 a 10 anos.<sup>3</sup> De fato, além de ser uma condição com potencial para destruição articular, incapacidade funcional e redução da qualidade de vida, a AR constitui um fator de risco independente para mortalidade precoce, muitas vezes associada a maior risco de morte por doenças cardiovasculares (DCV).<sup>14</sup> Realmente, esse grupo de doenças pode ser considerado a principal causa de mortalidade na população com AR, totalizando aproximadamente metade das mortes observadas em coortes internacionais.<sup>15, 16</sup>

Percebe-se então a importância de se considerarem o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da AR medidas prioritárias em saúde pública.<sup>4</sup>

## ETIOPATOGENESE

A AR é uma doença de patogênese complexa e multifatorial, com a participação de fatores genéticos, hormonais e ambientais. Trata-se de doença em que há, desde a fase inicial pré-articular, perda da autotolerância e consequente autoimunidade traduzidas por ativação linfocitária e produção de autoanticorpos. Fatores neuroendócrinos, genéticos e ambientais determinam o aparecimento das manifestações articulares, fase caracterizada pelo desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e recrutamento articular de macrófagos, neutrófilos, células T, B e *natural killers*, além de ativação de fibroblastos, osteoclastos e condrócitos (Figura 21.1). Esse influxo celular é responsável por inflamação sinovial crônica, cujos mediadores principais são as citocinas interleucina (IL) 1,17 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), assim como prostaglandinas e metaloproteínas (MMPs). Os resultados histopatológicos são a destruição da cartilagem articular e a erosão óssea mediadas por fibroblastos, condrócitos e osteoclastos, e o resultado clínico, por sua vez, se traduz pela ocorrência das deformidades e incapacidade funcional.

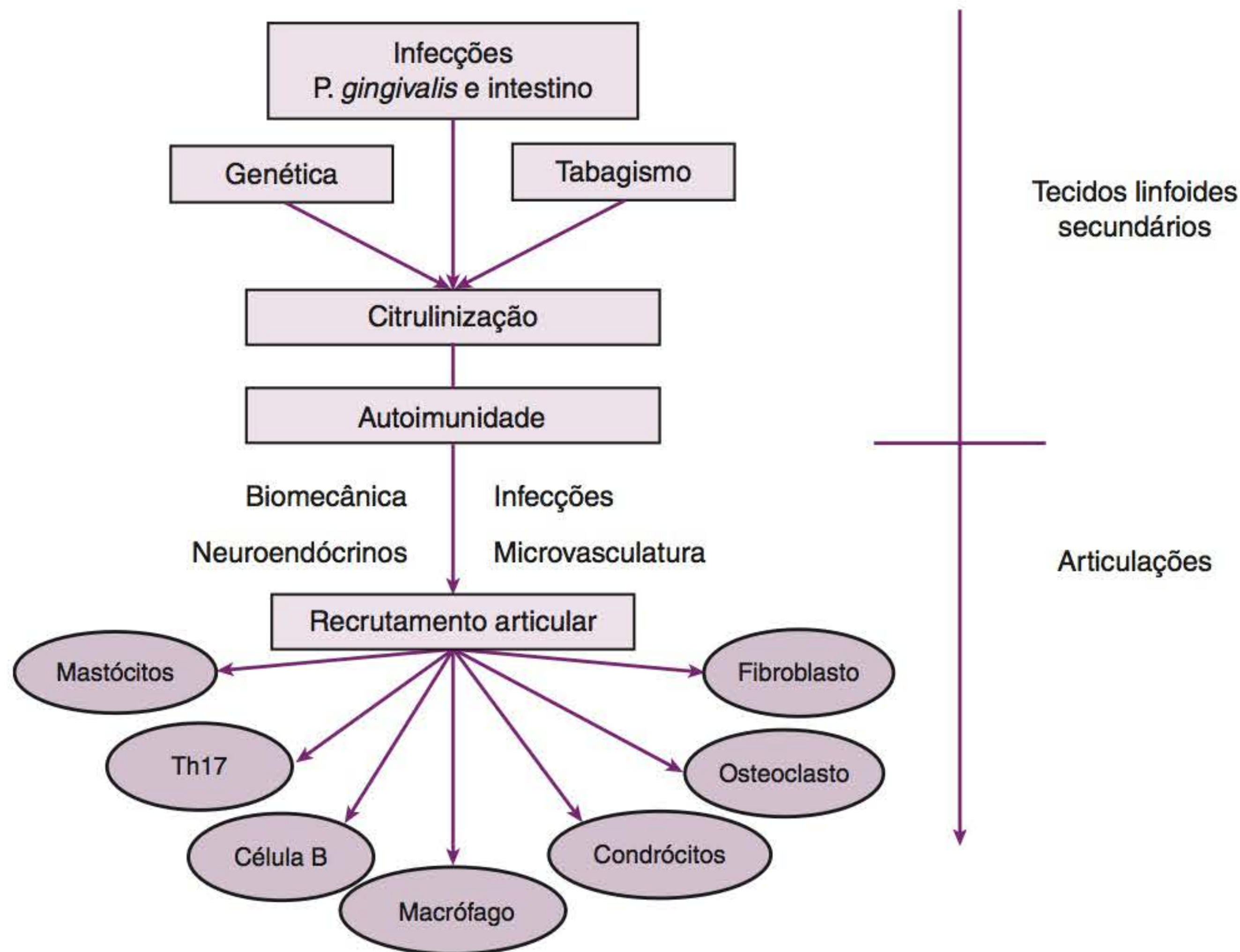
Embora muitas questões permaneçam por serem respondidas, testemunhamos, nas últimas décadas, avanços no conhecimento da etiopatogênese da doença que foram responsáveis pelo desenvolvimento de terapêuticas capazes de oferecer resultados até então inalcançáveis. Atualmente, a remissão clínica é um alvo pretendido por uma proporção cada vez maior de indivíduos com AR.

Estudos genéticos já documentaram a ocorrência da enfermidade com características familiares, mas a predisposição genética explica 15% da suscetibilidade à AR. A concordância entre gêmeos monozigóticos é de 15% a 30% e em dizigóticos, de 5%. Vários genes estão relacionados com a AR, com evidências mais estabelecidas para a doença soropositiva (fator reumatoide [FR] ou anticorpos contra peptídeos citrulinados [ACPA]).<sup>17</sup>

Depois do sexo feminino (mulheres são acometidas 3 a 4 vezes mais do que homens), o principal predisponente genético é o antígeno leucocitário humano (HLA) DRB1. Seus alelos contêm uma sequência de 5 aminoácidos, QKRAA ou QQRAA ou KKRAA (Q: glutamina, K: lisina, R: arginina, A: alanina) na região 70-74, chamada epitopo compartilhado. Os produtos dos alelos HLA-DRB1 são também chamados de HLA-DR ou antígenos ou moléculas DR, por exemplo, HLADR4 ou DR13. A prevalência de dois alelos suscetíveis em um único indivíduo confere maior suscetibilidade genética à AR, além de marcar pacientes com doença de evolução grave, como já referido.

A presença dessa sequência de aminoácidos na AR parece relacionar-se com seleção de linfócitos T, apresentação antigênica, alteração da afinidade peptídica, mímica molecular com antígenos microbianos e aceleração da apoptose linfocitária. Os pacientes portadores do epitopo compartilhado HLA-DRB1 são aqueles em que o tabagismo parece determinar um risco maior de aparecimento da AR. Por outro lado, a presença do





**FIGURA 21.1** Mecanismo etiopatogênico da artrite reumatoide.

alelo HLA-DRB1 que contém a sequência DERA (D: ácido aspártico, E: ácido glutâmico, R: arginina, A: alanina), e que está expressa nos HLA-DRB1\*0103, \*0402, \*1102, \*1103, \*1301, \*1302 e \*1304, confere proteção ou determina doença reumatoide menos grave do que a dos indivíduos DERA negativos.

O HLA-DR1 e o HLA-DR10 são associações observadas em outros grupos de pacientes. Os alelos do gene HLA-DR4 associados à AR são: HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404 e HLA-DRB1\*0405, esse último principalmente em asiáticos. O alelo do gene HLA-DR1 associado à AR é HLA-DRB1\*0101.

Em estudo realizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em pacientes com AR, observou-se que o antígeno HLA-DR1 foi o mais frequente, e a presença do HLA-DR4 esteve associada aos casos mais graves, com títulos de FR mais elevados, maior número de erosões ósseas e pior grau na classificação funcional. Os HLA-DR1\*0101, HLA-DRB1\*0401 e \*0404 foram os subtipos observados após a tipagem genômica.<sup>18</sup>

Outro estudo brasileiro com 412 pacientes com AR e 215 controles também avaliou a genética relacionada com a doença e encontrou associação entre os alelos HLA-DRB1\*0401, \*0404, \*0405 e DRB1\*0901 e artrite reumatoide.<sup>19</sup>

Além dos genes HLA que contribuem com uma importante parcela do risco genético, existe também a participação de um conjunto de múltiplos genes não HLA. Entre os mais de 30 diferentes genes não HLA relacionados com a AR, o *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22* (PTPN22) e o *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4* (CTLA4) estão entre os mais importantes.

Recentes descobertas têm mostrado que mesmo genes HLA maternos não herdados são capazes de exercer influência na

suscetibilidade à AR. Indivíduos HLA-DRB1 DERA negativos cujas mães são HLA-DRB1 contendo a sequência DERA estariam menos suscetíveis à AR. As explicações para esse fenômeno envolvem a migração de células maternas para a corrente sanguínea do feto durante a gestação, que então induziriam uma alteração no repertório das células T da criança, resultando em indução de tolerância pelas células T e B.<sup>20</sup>

A epigenética define variações das expressões fenotípicas dos genes devido a modificações no DNA em consequência outra que não a alteração em sua sequência. Essas modificações determinam estabilidade à cromatina, integridade genômica, modulação da expressão gênica, desenvolvimento embrionário e inativação do cromossomo X em mulheres. Diferentes mecanismos da epigenética, como metilação do DNA e acetilação e desacetilação de histonas, são descritos em AR, e seus resultados incluem aumento ou diminuição da transcrição genética. Recentemente, o papel dos fibroblastos sinoviais (FSs) na AR tem sido esclarecido, mostrando que essas células ocupam lugar de destaque na destruição cartilaginosa articular ao produzirem MMPs, quimiocinas e citocinas inflamatórias. Em parte, alterações epigenéticas (metilação do DNA) tornam os FSs resistentes a apoptose e aumento da expressão de MMP e IL-6, por exemplo.<sup>21</sup>

Como fatores desencadeantes do processo de doença postula-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, a homeostasia imunológica seja rompida por fatores externos, levando à perda da autotolerância. De particular interesse, a relação entre tabagismo e artrite reumatoide tornou possível o reconhecimento de um fator de risco passível de intervenção.<sup>22</sup> Esse fator é importante não somente para o aparecimento da doença, como também está relacionado com a gravidade, a concomitância de



manifestação extra-articular e a presença do FR. A ação lesiva do tabagismo e outros agressores brônquicos seriam responsáveis pela transformação de resíduos de arginina em citrulina, evento denominado citrulinização, mediado pela enzima peptidil arginina deiminase tipo IV (PAD4). Comportando-se como um neoepitopo, esse “novo” aminoácido dá origem, por perda de tolerância, a uma reação contra proteínas citrulinadas que pode ser identificada pela pesquisa de anticorpos anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP). Diferentes aminoácidos citrulinados, presentes em diferentes proteínas, como alfa enolase, fibrinogênio, colágeno, vimentina e fibronectina, podem ser detectados pelos ensaios anti-CCPs. Estima-se que 43% a 63% dos indivíduos com AR anti-CCP positivos apresentem autorreatividade contra a alfa enolase citrulinada.

O processo de citrulinização pode ocorrer em diferentes tipos de inflamação e muitos indivíduos passam então a apresentar anticorpos contra proteínas citrulinadas. Nos portadores do HLA-DRB1 há maior avidéz do anticorpo pelo neoepitopo, aumentando significativamente o risco de evolução para doença (Figura 21.2). Estes anticorpos estão presentes por anos antes do início de sintomas de AR, evidenciando que o fenômeno da autoimunidade precede a doença clínica.<sup>23</sup>

Mais recentemente, tornou-se evidente que, à semelhança da resposta contra peptídeos citrulinados, outro sistema de autoanticorpo direcionado a um determinante estrutural similar está presente na AR. Estes anticorpos reconhecem proteínas carbamiladas e, portanto, são chamados anticorpos antiproteínas carbamiladas proteína (anti-CarP). Durante a carbamilação resíduos de lisina são modificadas pós-translacionalmente a homocitrulina, fonte do reconhecimento pelos anticorpos anti-CarP.<sup>24</sup> Estima-se que 16% a 30% dos pacientes anti-CCP negativos são anti-CarP positivos.

Bactérias e vírus também têm sido implicados na etiopatogênese da AR, entre eles os vírus parvovírus e Epstein-Barr, o micoplasma, o *Mycobacterium* e bactérias da microbiota intestinal. Admite-se que, durante a infecção por esses agentes, a formação de imunocomplexos pode determinar o aparecimento do FR. Há também evidências indicando que pacientes com AR apresentam maior incidência de doença periodontal e vice-versa. A infecção pela bactéria *Porphyromonas gingivalis*, que expressa a enzima PAD4, desencadearia uma resposta autoimune a partir da citrulinização de proteínas, o que explicaria a presença de anticorpos contra o peptídeo citrulinado e o desenvolvimento posterior da doença clínica nesses pacientes.

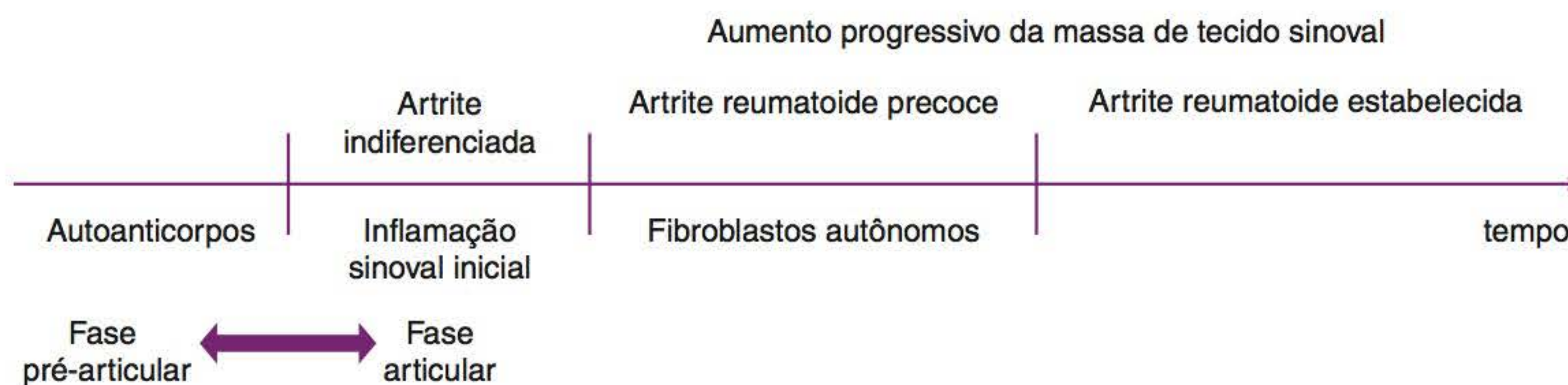
O mecanismo da localização articular que se segue à perda de tolerância e autoimunidade sistêmica não está esclarecido.

Seria de se imaginar que um antígeno articular pudesse explicar a resposta imunológica e consequente migração celular inflamatória para a membrana sinovial, mas, apesar de inúmeros esforços, nenhum antígeno articular tem sido relacionado com a AR.<sup>25</sup>

Não somente o sistema imune adaptativo, mas também o inato, está envolvido na patogênese da AR. As células do sistema inato podem ser ativadas via receptores de reconhecimento de padrão. Entre os vários receptores desse grupo estão os receptores Toll, que podem ser estimulados por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como também por padrões moleculares associados a dano endógeno (DAMPs). Sua estimulação, seja por sequências proteicas bacterianas, ligantes virais ou fragmentos teciduais danificados, por consequência ativa macrófagos que, entre outras ações, são responsáveis pela produção de TNF- $\alpha$ , IL-1, 6, 12, 15, 18 e 23, apresentação de antígenos e fagocitose.

Outro mecanismo envolvido na AR e que se segue à ativação linfocitária nos órgãos linfoides é a presença de linfócitos T nas articulações. O complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II (HLA) nas células apresentadoras, mediante o processamento de peptídeos, ativa células T CD4+. Os linfócitos T continuariam a responder aos antígenos próprios, perpetuando o processo inflamatório, mesmo sem a persistência da exposição ao antígeno. As citocinas 6, 21, 23, a IL-1 $\beta$  e o fator beta de crescimento transformador (TGF- $\beta$ ) produzidos pelos macrófagos estimulam a diferenciação do linfócito Th17. Este, por sua vez, produz as ILs 17A, 17F, 21, 22 e TNF-alfa. A IL-17 e o TNF-alfa agem sinergicamente para ativar fibroblastos e condrócitos ao mesmo tempo em que inibem a diferenciação dos linfócitos reguladores. Ativados, os linfócitos estimulam os monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem mais citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa, fundamentais no processo de inflamação da AR, além de MMPs. Assim, citocinas ativam outras citocinas e outras células, criando uma rede de citocinas pró-inflamatórias.

O TNF-alfa desempenha um papel importante ao proporcionar estímulo aos fibroblastos da sinóvia para a síntese da collagenase (enzima proteolítica) e estímulo à reabsorção óssea. As erosões ósseas decorrem, também, de um desequilíbrio entre o ligante do receptor ativador do fator nuclear NF- $\kappa$ -B (RANK), a osteoprotegerina e o RANK, os quais participam da maturação e ativação dos osteoclastos. O ligante do RANK (RANKL) é o fator mais importante para a diferenciação dos osteoclastos. O RANKL, expresso pelos linfócitos T e fibroblastos sinoviais, além dos osteoblastos, se liga ao seu receptor nos osteoclastos



**FIGURA 21.2** Evolução temporal da artrite reumatoide – fases pré-articular e articular.



(RANK), permitindo que eles se tornem maduros e ativos na presença de TNF e fator estimulador de colônia de macrófagos.

A osteoprotegerina, também conhecida como fator inibidor dos osteoclastos, é uma citocina antagonista, produzida e liberada pelos osteoclastos ativados, e possui um papel importante na regulação do metabolismo ósseo, já que inibe a maturação dos osteoclastos. Na membrana sinovial inflamada de pacientes com AR encontra-se maior expressão de RANKL nos locais de erosões ósseas. Além dos linfócitos T, estudos demonstram a importância dos linfócitos B na AR. Esses linfócitos estão presentes nos infiltrados inflamatórios sinoviais e nos centros germinais. As células B em maturação expressam a molécula CD20 na superfície. Os linfócitos T CD4 estimulam células B a produzir imunoglobulinas, incluindo o FR, que corresponde a autoanticorpos que têm a porção Fc da imunoglobulina classe G (IgG) como seu antígeno.

O FR promove a ativação do complemento por meio da formação de imunocomplexos com fixação de complemento estimulando a inflamação e levando a sinovite crônica. Contudo, o papel específico do FR na AR não está, ainda, totalmente esclarecido. O FR pode ser de qualquer classe de imunoglobulina (IgM, IgG ou IgA), mas os testes comumente empregados detectam apenas a classe IgM, e títulos mais elevados de FR têm sido relacionados com doença mais grave.

Os comprometimentos articular e periarticular têm início com alterações observadas na membrana sinovial. A sinovite, ao microscópio, pode ser caracterizada por uma fase de exsudação, uma de infiltração celular e, finalmente, pela formação de um tecido de granulação.

Na fase de exsudação, a congestão e o edema são mais acentuados na superfície interna da membrana sinovial, particularmente próximo às bordas da cartilagem articular. Sua contrapartida é a formação de derrame no espaço articular. Na fase de infiltração, a célula predominante é o linfócito T, com predominância de auxiliares/indutores (células CD4).

A fase crônica é caracterizada por uma membrana sinovial hiperplasiada, com a formação de um tecido de granulação que recobre a cartilagem e o osso subcondral (*pannus*). O *pannus* é um tecido invasivo composto por células que produzem grandes quantidades de enzimas destrutivas que progressivamente substitui a cartilagem hialina. O novo tecido apresenta uma rica formação vascular, a angiogênese, que é fundamental para o desenvolvimento e a manutenção da fase crônica. O tecido conjuntivo recém-formado tem capacidade de maturação pluripotencial e pode apresentar metaplasia em tecido sinovial, cartilaginoso hialino, fibroso ou ósseo. O resultado final é a anquilose fibrosa ou óssea.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### MANIFESTAÇÕES ARTICULARES E PERIARTICULARES

A AR se instala de maneira insidiosa e progressiva na maioria das ocasiões, levando de semanas a meses até o seu estabelecimento completo. Os sintomas iniciais podem ser articulares e/ou sistêmicos. Em alguns pacientes, os sintomas iniciais consistem em astenia, fadiga, mal-estar, febre baixa ou dores

musculoesqueléticas vagas antes do início das queixas articulares. Noutros pacientes, as queixas iniciais consistem em uma poliartrite aditiva, simétrica, associada a edema e rigidez articular. Tipicamente, as articulações metacarpofalangianas (MCFs) e interfalangianas proximais das mãos (IFPs), interfalangianas dos polegares, os punhos e as articulações metatarsofalangianas (MTFs) são as mais frequentemente envolvidas na enfermidade precoce.<sup>8,26</sup>

Em aproximadamente 15% a 30% dos pacientes o início da doença se faz de forma aguda ou subaguda. Os sintomas articulares clássicos da doença desenvolvem-se em um período de poucos dias a algumas semanas e não é infrequente a presença de mialgia, fadiga, febre baixa, hiporexia, emagrecimento e depressão.<sup>8,26,27</sup>

Mais raramente, a AR apresenta-se em uma forma sistêmica (doença de Still do adulto). A maioria dos pacientes tem febre, habitualmente > 38,5°C, com um padrão cotidiano de 1 a 2 picos diários. Acompanhando os picos febris, geralmente ocorre um eritema róseo de natureza evanescente. A coluna cervical é mais frequentemente acometida e as serosites são mais comuns que nas demais formas iniciais da AR. Participam ainda do cortejo clínico a linfadenopatia e a leucocitose. Os estudos sorológicos para FR, anticorpos anti-CCP e anticorpos antinucleares são habitualmente negativos e os pacientes geralmente não desenvolvem nódulos subcutâneos. Muitos deles são submetidos a extensa propedêutica clínica, sobretudo à procura de infecções ou neoplasias, pois o diagnóstico da doença de Still do adulto permanece como de exclusão.<sup>28,29</sup>

Outra forma menos frequente de apresentação da AR é o padrão palindrômico. A artrite é mono ou oligoarticular e o início dos sintomas é súbito, habitualmente de forte intensidade e acompanhado por calor, edema e rubor. O quadro articular perdura, em média, de 12 horas a alguns dias e evolui por crises, com períodos de remissão variando de dias a vários meses. Esse quadro pode ser semelhante à artrite gotosa aguda. Cerca de 1/3 dos casos de reumatismo palindrômico evolui para AR típica.<sup>8,30</sup>

Na AR as articulações mais frequentemente envolvidas no início da enfermidade são os punhos, as MCFs, as IFPs, as MTFs, os ombros e os joelhos. Com a evolução da doença, outras articulações costumam ser afetadas: os tornozelos, os cotovelos, as IFPs dos pés, a coluna cervical, as esternoclaviculares, as temporomandibulares, as coxofemorais, as cricoaritenóideas e, de forma menos frequente, as articulações entre os ossículos dos ouvidos e as interfalangianas distais (IFDs) de mãos e pés. Convém lembrar que esse acometimento articular se dá de maneira aditiva, sendo que a forma simétrica de acometimento é a regra na doença já estabelecida.<sup>27</sup>

A intensidade da dor depende, em parte, da fase evolutiva da doença, se muito ativa ou compensada; do psiquismo do paciente; da gravidade do acometimento articular e da presença de instabilidades articulares e deformidades. De modo geral, a dor é moderada e permite ao paciente realizar, pelo menos em parte, suas atividades da vida diária.<sup>28</sup>

Caracteristicamente, a dor é de ritmo inflamatório (pior pela manhã e à noite) e, via de regra, o paciente se queixa de rigidez articular ao levantar-se pela manhã e após períodos de imobilização prolongada. A duração dessa rigidez matinal constitui



um bom parâmetro para se avaliar a atividade da enfermidade, isto é, o grau de inflamação, e a eficácia do tratamento. Em geral, quanto maior a duração, maior é a atividade da doença. A rigidez matinal constitui também parâmetro importante para o diagnóstico, já que são pouco frequentes as moléstias reumáticas inflamatórias em que este sintoma tenha duração  $\geq 60$  minutos, como na AR.<sup>8,26,27</sup>

As alterações locais de inflamação articular são frequentes, em especial com a presença de calor, edema com ou sem efusão (derrame articular), rubor (geralmente leve) e limitação de movimentos articulares. Nos casos de evolução mais longa ou quando o tratamento não se realizou de forma adequada, são comuns as instabilidades articulares e as deformidades.<sup>8</sup>

A doença articular resulta, em última análise, de alterações locais e periarticulares, cujo aspecto é bastante peculiar. Nas mãos e punhos, pode-se observar tumefação das articulações MCFs, em especial da segunda e terceira, bem como tumefação dos punhos. Essas alterações associam-se frequentemente a uma hipotrofia dos músculos interósseos do dorso das mãos (Figura 21.3). Esse conjunto de alterações denomina-se “mãos em dorso de camelo”. Outra característica da mão reumatoide é a semiflexão dos punhos, com saliência da cabeça da ulna (Figura 21.4) e o desvio ulnar dos dedos, ligado a um afrouxamento dos meios de contenção das articulações MCFs (Figura 21.5). Ocorre subluxação das articulações MCFs e dos tendões extensores dos dedos nos espaços intermetacarpianos. Outras deformidades dos dedos que podem ser vistas na AR estabelecida são as seguintes:<sup>28</sup>

- Dedos em fusão: secundários à tumefação das articulações IFPs (Figura 21.3).
- Dedos em pescoço de cisne: ocorrem pela hiperextensão das articulações IFPs e flexão das IFDs (Figura 21.5).



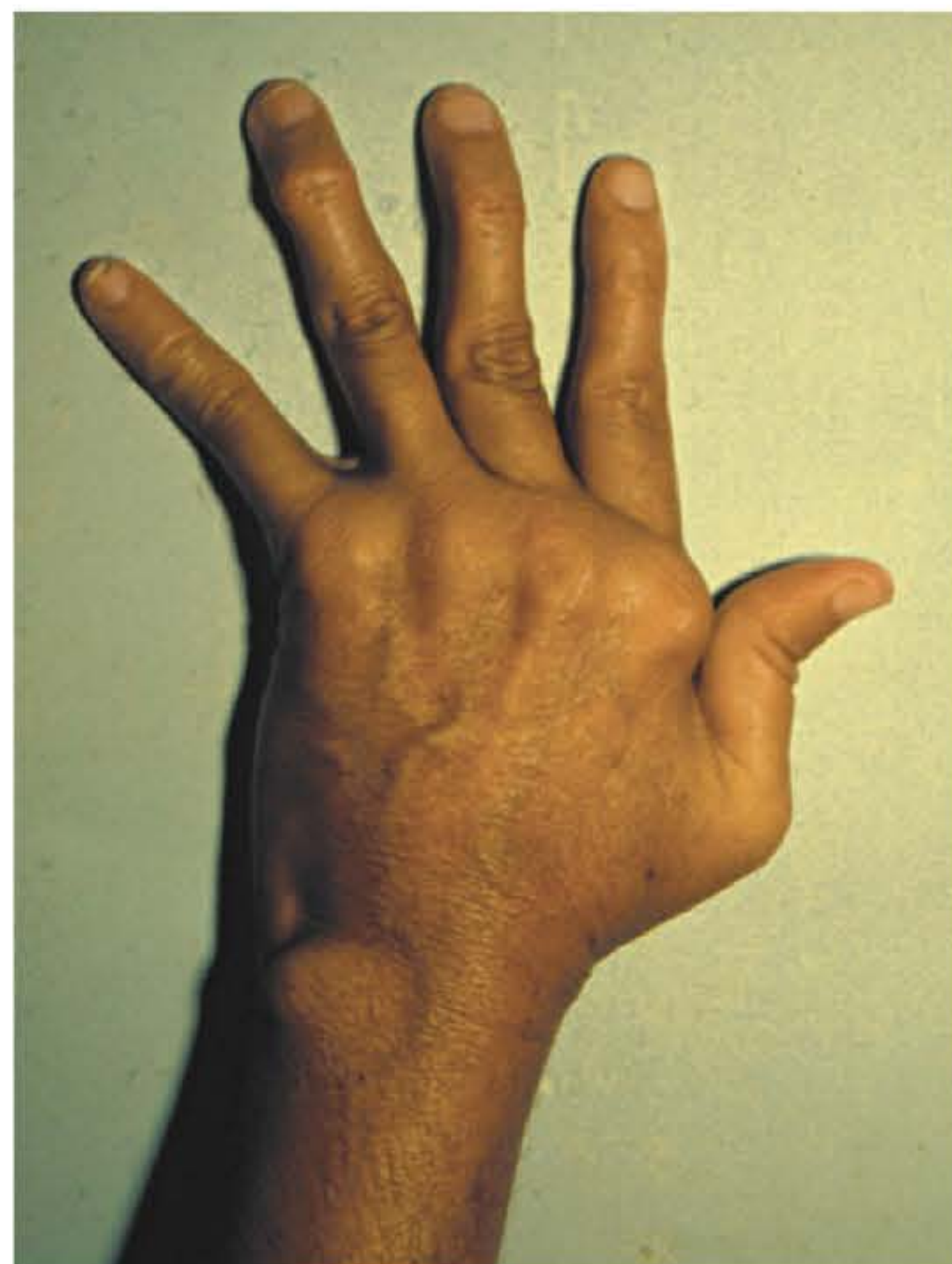
**FIGURA 21.3** Mão reumatoide mostrando dedos em fusão, tumefação de 2ª e 3ª metacarpofalangianas e hipotrofia de músculos interósseos dorsais.



**FIGURA 21.4** Mão reumatoide mostrando semiflexão e tumefação do punho com saliência da cabeça da ulna e hipotrofia da musculatura interóssea.

- Dedos em botoeira: caracterizados por uma flexão das articulações IFPs e hiperextensão das IFDs (Figura 21.6).
- Dedos em martelo – formados pela flexão permanente das articulações IFDs.
- O acometimento dos polegares ocorre em uma posição em Z (Figura 21.5), secundária a flexão das articulações MCFs e hiperextensão das articulações interfalangianas; o polegar em adução pela artrite trapeziometacarpiana se deve à luxação para cima e para dentro do primeiro metacarpiano.

Os cotovelos, tumefeitos e dolorosos pela presença de inflamação, podem apresentar-se em rigidez viciosa: semiflexão com



**FIGURA 21.5** Mão reumatoide mostrando dedos em pescoço de cisne, polegar em Z e desvio ulnar dos dedos.





**FIGURA 21.6** Mão reumatoide mostrando 3º e 4º dedos em botaieira, 2º e 5º em pescoço de cisne.

semipronação de antebraços. Os ombros tendem a uma posição de adução e rotação interna, levando à dificuldade na execução de tarefas da vida diária, como o uso do toalete, pentear os cabelos e vestir-se.

Nos pés e tornozelos, são inicialmente acometidas as articulações MTFs e as do tarso. A retificação, ou desabamento, do arco anterior (metatarsiano) cria um pé plano anterior seguido por calosidades localizadas nas regiões de apoio sob as cabeças metatarsianas luxadas (Figura 21.7). Essas alterações levam a queixa de dor ao pisar e deambular, em que o paciente diz que se sente como “andando sobre pedregulhos”. Podem ocorrer, ainda, hálux valgo e calos sobre as articulações IFPs, que muitas



**FIGURA 21.7** Pés reumatoides mostrando pé plano anterior, calosidades plantares e hálux valgo bilateral.



**FIGURA 21.8** Pé plano-valgo reumatoide.

vezes se encontram em hiperflexão. O acometimento dos tornozelos e das articulações subtalares pode levar à claudicação durante a marcha. O acometimento da articulação subtalar leva a redução da inversão e eversão do pé, precedendo e ocorrendo de forma mais frequente que o acometimento da articulação do tornozelo, responsável pelos movimentos de flexoextensão do pé. A sinovite das articulações subtalar e talonavicular causa dor e rigidez. À medida que ocorrem perda da cartilagem e erosão óssea, aparece a deformidade em valgo com progressivo achatamento do arco plantar longitudinal<sup>8,27</sup> (Figuras 21.8 e 21.9).

Os joelhos são acometidos de forma precoce e quase sempre apresentam efusões articulares de intensidade variável. A posição de repouso e alívio da dor é a semiflexão, tornando-se necessário impedi-la, por ser naturalmente incompatível com a marcha normal. A artrite ativa e persistente dessas articulações, somada às atitudes viciosas, podem resultar em relaxamento das formações ligamentotendinosas e em deformidades do tipo valgo ou varo (Figura 21.10).



**FIGURA 21.9** Pés planos-valgos de paciente com artrite reumatoide.





**FIGURA 21.10** Paciente com artrite reumatoide apresentando aumento de volume dos joelhos, hipotrofia dos quadríceps e desvio em valgo.

O acometimento das coxofemorais (CXFs) ocorre de forma mais rara na AR, mas essas articulações podem ser afetadas tanto diretamente pela doença como indiretamente, pelo aparecimento de osteoartrite secundária. A artrite de CXFs tende a levar a uma atitude de semiflexão e adução, muito incapacitante para a marcha, para a relação sexual e para o parto.<sup>8</sup>

O acometimento da coluna vertebral é, na maioria das vezes, limitado à coluna cervical, particularmente à sua porção superior. Pode haver envolvimento da articulação sinovial entre o ligamento transversal do atlas (C1) e o aspecto posterior do processo odontoide de C2. O ligamento transversal impede que ocorra o deslizamento anterior de C1 sobre C2 e a sinovite dessa articulação pode comprometer-lo, levando ao aparecimento de subluxação ou luxação. As manifestações clínicas dessas alterações são dores cervicais altas, rigidez do pescoço e, às vezes, sinais neurológicos de compressão medular. A compressão, dependendo do seu grau, pode ser potencialmente fatal. A presença de subluxação atlas-áxis pode ser avaliada na radiografia de coluna cervical em perfil com flexão máxima. Se a distância entre a apófise odontoide do áxis (C2) e o arco anterior do atlas (C1) for  $\geq 3$  mm, considera-se presente a subluxação. As articulações interapofisárias podem também ser acometidas, especialmente nas partes mais superiores.<sup>8,27</sup>

O acometimento das articulações temporomandibulares pode provocar dor local e dificuldades na mastigação. Ocasionalmente, a articulação cricoaritenóidea pode ser acometida, levando a rouquidão.<sup>8</sup>

As manifestações periarticulares são resultantes da extensão do processo inflamatório articular para outras estruturas do tecido conjuntivo. Como consequência, podem ocorrer:

- Tenossinovite estenosante estilorrádial (tenossinovite de De Quervain): inflamação do tendão do extensor curto e abductor longo do polegar e de suas respectivas bainhas.
- Tenossinovite estenosante dos flexores dos dedos das mãos (“dedos em gatilho”).
- Síndrome do túnel do carpo e do tarso.
- Rupturas tendinosas nas mãos, levando à impotência na extensão dos dedos.
- Bursites e cistos sinoviais. Esses últimos, quando vistos na região posterior dos joelhos (fossa poplíteia), são denominados cistos de Baker. Formam-se na porção medial dos músculos gastrocnêmico e semimembranoso e podem se comunicar com a articulação. Sua ruptura leva a uma invasão dolorosa das partes moles da panturrilha pelo líquido sinovial e, nesse caso, impõe-se o diagnóstico diferencial com tromboflebite ou trombose venosa profunda da panturrilha.

### MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES E ACOMETIMENTO SISTÊMICO

As complicações da AR podem, eventualmente, ser fatais. Em geral, a frequência e a gravidade das manifestações extra-articulares variam muito com a própria duração da doença e sua gravidade. No início da enfermidade, são frequentemente encontrados sintomas e sinais sistêmicos como astenia, hiporexia, ansiedade, mialgia e emagrecimento leve. Pode haver também, mais raramente, linfadenopatia e febre baixa a moderada. Esses sintomas podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares.<sup>8,31</sup>

A pele pode ser modificada por hipotrofias, eritemas, alterações secundárias a vasculites e, de forma menos frequente, fenômeno de Raynaud. As unhas podem se tornar quebradiças. Os corticoides são responsáveis por atrofia cutânea e pela presença de equimoses.<sup>8,31</sup>

Os nódulos subcutâneos são, possivelmente, as manifestações extra-articulares mais frequentes, ocorrendo em 20% a 40% dos pacientes. Eles ocorrem principalmente em pacientes que têm o FR positivo e, mais raramente, nos soronegativos. Apresentam-se de tamanho variado, de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro, são indolores e muitas vezes móveis nos planos superficiais. Localizam-se habitualmente sobre superfícies extensoras articulares, áreas submetidas à pressão e, mais raramente, podem ser encontrados em vísceras como olhos, pulmões e cordas vocais. Sua identificação reveste-se de especial importância, já que os pacientes nodulares apresentam comumente evolução mais tormentosa e maior índice de manifestações extra-articulares viscerais. Seu aspecto histológico é considerado característico, apesar de não ser completamente patognomônico. Pode ser identificado um foco de necrose fibrinoide central circundado por fibroblastos. Acredita-se que seja o resultado de vasculite de pequenos vasos<sup>31,32</sup> (Figura 21.11).

As vasculites são complicações temidas na doença e sua expressão clínica é de natureza proteiforme. Uma das alterações patológicas iniciais da AR inclui alterações inflamatórias em pequenos vasos. Entretanto, no que se refere à vasculite manifesta como complicação, o foco é nas artérias ou arteríolas que levam a ulceração cutânea, neuropatia periférica ou acometimento de





**FIGURA 21.11** Nódulo reumatoide em superfície extensora de cotovelo, na região lombar e parede lateral do tórax.

órgãos internos. Felizmente, trata-se de manifestação menos comum e sua presença geralmente está associada à AR grave, ativa e com anos de evolução. A arterite de pequenos e médios vasos varia desde a formação de pequenos pontos hemorrágicos nos cantos das unhas até gangrena, osteólise digital e púrpura palpável. Pode haver ulceração cutânea, incluindo o aparecimento de pioderma gangrenoso (Figura 21.12). A arterite visceral pode acometer coração, pulmões, intestinos, rins, fígado, baço, pâncreas, linfonodos e testículos. Os achados patológicos das vasculites variam de uma vasculite leucocitoclástica a uma panarterite de artérias de pequeno e médio calibres, com os mesmos achados clínicos das poliarterites necrotizantes.<sup>8,31</sup>

A neuropatia periférica, secundária à vasculite dos *vasa-nervorum*, varia de uma forma sensorial discreta a uma neuropatia



**FIGURA 21.12** Ulceração cutânea em vasculite reumatoide.

mista (mononeurite múltipla) de grave evolução. As formas de acometimento do sistema nervoso incluem nódulos no Sistema Nervoso Central (SNC), mielopatia cervical e compressões nervosas periféricas.<sup>8,31</sup>

Com o uso de métodos diagnósticos como a eletro e a ecocardiografia, detectam-se *in vivo* manifestações da AR em praticamente todas as estruturas cardíacas: pericardite, miocardite pela formação de granulomas ou vasculite, distúrbios do sistema de condução, endocardite e arterite coronariana. A pericardite e a miocardite habitualmente não provocam sintomatologia nos pacientes reumatoides. No entanto, por meio da ecocardiografia, podem-se observar efusão e/ou espessamento pericárdico em até 30% dos pacientes. O risco de cardiopatia isquêmica também se encontra aumentado nos pacientes reumatoides e pode ser causa de insuficiência cardíaca.<sup>8,26,31</sup>

Os eventos cardiovasculares isquêmicos ocorrem aproximadamente uma década mais cedo nos pacientes com AR,<sup>33</sup> sugerindo que, assim como o diabetes *mellitus*, essa doença é um fator de risco independente e significativo para doença arterial coronariana (DAC). A causa da aterosclerose precoce e acelerada não está completamente elucidada, mas é provável que a combinação de fatores de risco tradicionais e não tradicionais para DAC, como a inflamação persistente, sejam importantes para o aparecimento e desenvolvimento da aterosclerose subclínica e clinicamente manifesta nos pacientes. Estudos têm demonstrado que indivíduos com AR possuem risco até 3 vezes maior de novo evento cardiovascular quando em comparação com indivíduos sem doenças inflamatórias, mesmo após correção para fatores de risco tradicionais para DAC. Além disso, pacientes com manifestações extra-articulares, geralmente associadas a maior inflamação sistêmica, apresentam maior mortalidade por DCV.<sup>14,34</sup>

Variadas e frequentes, as manifestações pulmonares podem ser as iniciais da doença, sendo responsáveis por 10% a 20% das mortes dos pacientes com AR. Pode ocorrer o acometimento de qualquer um dos componentes do trato respiratório, principalmente na forma de pleurite com ou sem derrame, nódulos pulmonares, fibrose intersticial e pneumonite com ou sem vasculite.<sup>35</sup>

A pleurite e o derrame pleural são mais comuns em pacientes do sexo masculino, com FR em altos títulos e nódulos subcutâneos. Derrame pleural assintomático pode estar presente em até 70% dos pacientes, enquanto sintomas estão presentes somente em 5%. O derrame pleural da AR é um exsudato com pH baixo (< 7,3), glicose baixa (< 50% do nível sérico), desidrogenase láctica elevada (> 700 UI/L) e dosagem do FR elevada.<sup>35</sup>

A prevalência da doença pulmonar intersticial (DPI) fibrosante relacionada com a AR varia significativamente na dependência do método de detecção e da população estudada. Com o uso da tomografia computadorizada de alta resolução, a DPI pode ser encontrada em mais de 50% dos pacientes. Entretanto, a doença clinicamente significativa é menos comum, estimando-se que ocorra em aproximadamente 10% dos indivíduos, acometendo mais frequentemente pacientes do sexo masculino. Apesar de o padrão de pneumonia intersticial não específica (NSIP) ser o mais comum nas doenças do tecido conjuntivo como um todo, na AR a pneumonia intersticial usual (UIP) parece ser o padrão mais comum. Os padrões histológicos de



pneumonia organizante, dano alveolar difuso, pneumonia intersticial linfocítica e pneumonia intersticial descamativa também já foram descritos.<sup>35</sup>

A síndrome de Caplan ocorre em pacientes com AR e pneumoconiose, sendo caracterizada pelo rápido desenvolvimento de múltiplos nódulos pulmonares.<sup>28</sup>

A prevalência da doença inflamatória de pequenas vias aéreas (bronquiolite) na AR é desconhecida. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é mais sensível do que as provas de função pulmonar para a sua detecção. A bronquiolite sintomática classicamente se apresenta com dispnéia e tosse.<sup>35</sup>

Os rins não têm, na AR, alterações com características próprias. Podem ser acometidos por amiloidose secundária ou por uso de medicamentos, como o paracetamol e anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), cujo uso crônico é geralmente seguro, embora possam ocorrer necrose papilar e nefrite intersticial.<sup>31</sup>

Os olhos são acometidos em cerca de 15% a 25% dos casos de AR, sendo a ceratoconjuntivite seca a manifestação mais comum, afetando cerca de 10% dos pacientes. Quando se associa a um comprometimento inflamatório das glândulas salivares, cuja tradução mais comum é a xerostomia, tem-se a síndrome de Sjögren secundária. A AR é a doença mais comumente associada a essa síndrome. Frequentemente, encontram-se também ressecamento difuso das mucosas, evidências sorológicas de autorreatividade (positividade dos anticorpos fator antinuclear [FAN], anti-SSA/Ro e anti-SSB/La) e infiltração linfocitária tecidual. O quadro ocular é representado por diminuição da secreção lacrimal, conjuntivite papilar crônica e alterações corneanas representadas pelas ceratites. O início é, habitualmente, insidioso e o acometimento, em geral, bilateral. Em cerca de 90% dos casos o sexo é o feminino e, geralmente, a paciente encontra-se em idade superior aos 40 anos. Queixas de fotofobia, dor, ardor, ou mesmo queimação nos olhos são comuns, muitas vezes referidas pelo paciente como “sensação de areia nos olhos”. Em muitos casos, encontra-se secreção nos cantos dos olhos, secundária à redução da camada média do filme lacrimal, aquosa e secretada pelas glândulas lacrimais.<sup>31</sup>

Outras alterações oculares também observadas em pacientes reumatóides, embora menos frequentes, são a esclerite, a

**TABELA 21.1** Estudo das alterações oculares em 109 casos de artrite reumatoide

	Nº de casos	%
Hipossecreção lacrimal	21	19,3
Ceratite	10	9,2
Esclerite	4	3,7
Episclerite	1	0,9
Uveíte anterior aguda	1	0,9
Sequela de uveíte anterior aguda	1	0,9
Ceratite em faixa	1	0,9

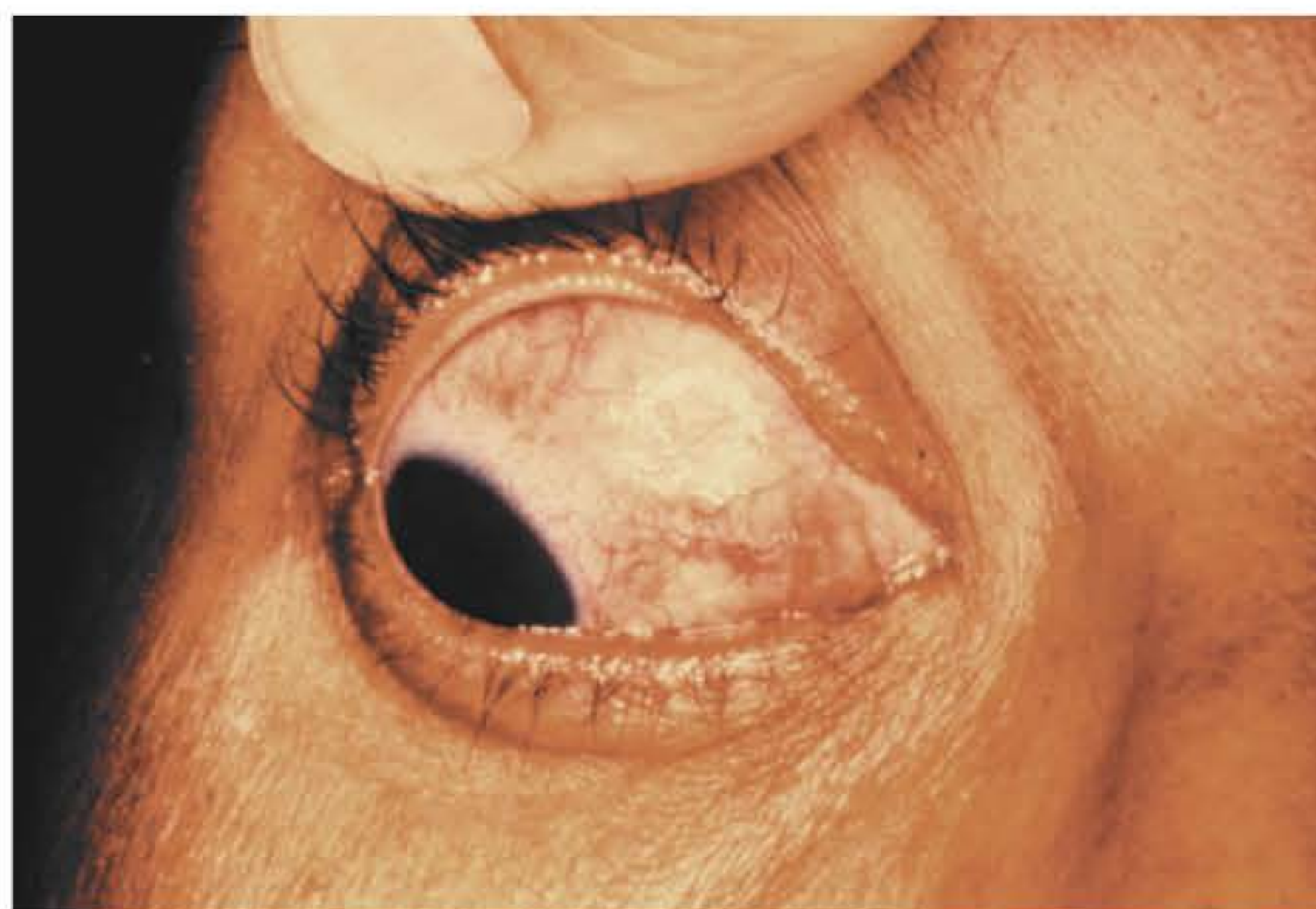
Fonte: Carvalho & Oréfice. Serviços de Reumatologia e Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1985).

episclerite (nodular ou difusa), a ceratite em faixa, as paralisias transitórias de nervo oculomotor, a miosite orbitária e a paralisia transitória do músculo oblíquo superior (síndrome de Brown). A uveíte anterior, que eventualmente é encontrada em pacientes com AR, deve-se à extensão do processo inflamatório em casos de esclerite mais grave.<sup>31</sup> Em estudos realizados em 109 pacientes com AR, nos Serviços de Reumatologia e Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), encontraram-se as alterações relacionadas na Tabela 21.1. Ressalte-se ainda que os olhos podem ser sede de complicações por uso de medicamentos comumente adotados no tratamento da AR. Podemos citar os antimaláricos, que podem se depositar na retina e na córnea, e os corticoides, que podem provocar o aparecimento de catarata e glaucoma (Figuras 21.13 e 21.14).

A síndrome de Felty é definida como AR em combinação com esplenomegalia e leucopenia. Esta síndrome ocorre caracteristicamente em pacientes com doença de anos de evolução, com FR positivo, nódulos e deformidades. Alguns pacientes não apresentam sinovite ativa na época em que a síndrome de Felty se desenvolve. Em muitos pacientes, verifica-se a presença de úlceras em membros inferiores, hiperpigmentação cutânea e anticorpos antinucleares. O tamanho do baço é variável, podendo



**FIGURA 21.13** Esclerite bilateral em paciente reumatoide apresentando hiperemia ocular localizada à direita no quadrante inferior e à esquerda no aspecto temporal do olho.



**FIGURA 21.14** Hiperemia ocular difusa em portador de episclerite reumatoide.



surgir esplenomegalia maciça. Do ponto de vista hematológico, aparecem leucopenia, principalmente à custa de granulocitopenia, anemia de intensidade variável e trombocitopenia.<sup>31</sup>

## MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

As alterações laboratoriais na AR carecem de especificidade, mas há habitualmente um conjunto de achados que – adicionados à história clínica, ao exame físico e aos dados de exames de imagem – permitem a formulação do diagnóstico.

Pode ser detectada no hemograma uma anemia moderada, que é normocítica e hipocrômica ou normocrômica, encontrada nas formas mais ativas da doença, sendo seu mecanismo o habitual das doenças crônicas. A concentração sérica do ferro pode estar baixa, enquanto a ferritina pode estar elevada por ser um reagente de fase aguda. É possível encontrar, ainda, leucocitose (correlação com atividade de doença, mas vasculite, infecção e/ou uso de corticosteroide podem também ser responsáveis), eosinofilia (correlação positiva com soropositividade para FR) e trombocitose (correlação positiva com atividade de doença e presença de manifestações clínicas extra-articulares).<sup>8</sup>

As provas de atividade inflamatória, embora desprovidas de especificidade, são os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar o grau de atividade da AR e a evolução do processo inflamatório. As mais usadas na prática são a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a dosagem de proteína C reativa (PCR). É importante lembrar que a PCR e a VHS variam também de acordo com a idade e o sexo, e a VHS pode sofrer a influência de vários fatores, incluindo níveis de hemoglobina, gravidez e hipoalbuminemia.<sup>1</sup>

A existência de uma variedade de autoanticorpos no soro de pacientes com AR faz que suas pesquisas constituam instrumento de auxílio no diagnóstico. Alguns anticorpos atuam como potenciais marcadores de diagnóstico na AR, entre eles o FR e diversos anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados (ACPA), incluindo os anti-CCPs.<sup>1</sup>

A pesquisa do FR encontra-se positiva em 70% a 80% dos pacientes com AR. O FR é constituído por autoanticorpos de diferentes classes de imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) dirigidos contra determinantes antigênicos do fragmento Fc das IgGs. Individualmente, sua utilidade como teste diagnóstico é limitado, já que 30% a 50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo. Também é encontrado em cerca de 70% dos pacientes com síndrome de Sjögren; 20% a 30% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES); em pacientes com várias doenças infecciosas crônicas e infestações, como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), doença de Chagas, esquistossomose, endocardite bacteriana, calazar, tuberculose, sífilis, hanseníase, hepatite crônica, sarcoidose; em outras doenças do tecido conjuntivo; e em 5% a 10% de pessoas saudáveis, sobretudo em idosos. Assim, a negatividade do FR não exclui o diagnóstico de AR e sua positividade deve ser cuidadosamente interpretada de acordo com os achados clínicos. O método de pesquisa mais utilizado atualmente é a nefelometria, embora alguns laboratórios ainda hoje realizem pesquisas pelo teste de aglutinação do látex e reação de Waaler-Rose. Na AR, a presença do FR está associada a

curso mais grave da doença. Níveis mais elevados se associam a doença agressiva, presença de nódulos reumatoides e manifestações extra-articulares.<sup>1,8</sup>

A família de autoanticorpos mais específica para AR é a direcionada contra proteínas citrulinadas, os ACPAs, os quais constituem ferramenta diagnóstica importante para a AR, com sensibilidade semelhante e especificidade superior à do FR, além de possível participação na fisiopatologia da doença. Entre os antígenos citrulinados reconhecidos por autoanticorpos na AR encontraram-se a profilagrina, a filagrina e a vimentina. Os testes sorológicos para detecção destes anticorpos foram otimizados mediante o uso de peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) detectados pelo ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA).

Esses anticorpos, chamados anticorpos anti-CCP, demonstraram boa aplicabilidade clínica e podem ser detectados em aproximadamente 70% a 80% dos soros de pessoas com AR com especificidade de 90% a 98%. Raramente são detectados em outras doenças, mas podem estar presentes na tuberculose ativa. Como aparecem precocemente durante a evolução da doença, sua detecção é útil para auxiliar no diagnóstico nas fases iniciais da enfermidade, especialmente naqueles casos em que há dúvida diagnóstica e o FR é negativo. Existe evidência de que a presença de anticorpos anti-CCP tem correlação com evolução mais grave da AR, podendo ser usados como indicadores de progressão e prognóstico.<sup>1,8,36</sup>

Outros exames sorológicos podem ser importantes para o diagnóstico diferencial. O estudo dos anticorpos antinucleares reveste-se de importância limitada, sendo mais utilizado como teste de exclusão diagnóstica (no caso de diagnóstico diferencial com LES), embora possa ser positivo em 30% a 40% dos pacientes com AR, em títulos habitualmente mais baixos. A presença desses anticorpos no paciente com AR não apresenta valor prognóstico. Em uma paciente jovem, com poliartrite tipo reumatoide, que não esteja em uso de corticoides, a negatividade para os anticorpos antinucleares praticamente exclui a possibilidade de LES. Os casos que se associam à síndrome de Sjögren cursam, com maior frequência, com positividade para os anticorpos antinucleares, inclusive com a presença dos típicos marcadores imunológicos da síndrome: anti-SSA e anti-SSB.<sup>8</sup>

A análise do líquido sinovial pode revelar redução de sua viscosidade, aspecto turvo e presença de leucocitose, à custa de neutrofilia e/ou monocitose.<sup>28</sup>

## EXAMES DE IMAGEM

Lesões estruturais decorrentes do processo inflamatório articular da AR podem ocorrer precocemente na doença e seu acúmulo ao longo do tempo se traduz clinicamente por incapacidade funcional. À radiografia convencional soma-se hoje a contribuição de outros métodos de imagem, como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM). A utilização correta dos métodos propedêuticos de imagem contribui para o diagnóstico, a identificação de dano estrutural, a avaliação prognóstica e o monitoramento do tratamento.

As alterações à radiografia convencional na AR repetem as características clínicas do acometimento simétrico das articulações sinoviais e são clássicas da doença, embora possam, ocasionalmente,





**FIGURA 21.15** Radiografia de mão reumatoide em incidência posteroanterior (PA) em que se observam: osteopenia periarticular; redução dos espaços articulares das articulações interfalangianas proximais, das metacarpofalangianas, dos ossos do carpo e da articulação radiocárpica; erosão periarticular na 2ª articulação metacarpofalangiana, cistos ósseos nas 1ª, 2ª e 4ª articulações metacarpofalangianas.

acontecer em pacientes com LES e em síndromes de sobreposição. As modificações estruturais nas pequenas articulações das mãos e dos pés são as mais precoces e mais frequentes entre as do esqueleto apendicular (Figura 21.15) e constituem boa indicação de lesão articular em geral.<sup>37</sup> No esqueleto axial, o acometimento cervical é o mais frequente e a coluna toracolombar e as articulações sacroilíacas podem raramente ser atingidas.

Na prática clínica indica-se a realização de radiografias de mãos/punhos e antepés como avaliação básica e, depois do diagnóstico, 12 meses seria o período recomendado para o acompanhamento radiográfico. Entre as manifestações radiográficas na AR citam-se:

1. **Simetria:** constitui importante critério diagnóstico;
2. **Osteopenia:** alteração característica e precoce. No início, é periarticular, e com a evolução torna-se mais difusa;
3. **Aumento de partes moles:** traduz acometimento periarticular ou efusões intra-articulares. É uma alteração precoce;
4. **Redução do espaço articular:** deve-se à destruição progressiva da cartilagem articular;
5. **Erosões ósseas:** indicam destruição da cartilagem articular e ocorrem em casos mais avançados da doença;
6. **Cistos ósseos ou geodas:** são representados por áreas translúcidas subcondrais e se devem à invasão da cartilagem e do osso pelo *pannus* reumatoide;
7. **Deformidades e instabilidades:** relacionam-se com as lesões tendinosas, como frouxidão e rupturas, e às vezes têm relação direta com destruição cartilaginosa ou óssea, como a protrusão acetabular.

Para reportar o acometimento radiológico em AR são utilizados escores de avaliação que levam em consideração alterações no espaço articular e a presença de erosões ósseas.<sup>38</sup> Para radiografias convencionais, os sistemas mais utilizados são o de Sharp e o de Larsen, com suas muitas modificações. O método de Sharp pode ser aplicado em ambas as mãos e pés e detalha os escores para erosão e estreitamento articular separadamente. O sistema de Larsen é mais global, pode também ser aplicado para grandes articulações e se baseia principalmente na presença de erosão óssea. Os dois escores são validados, factíveis e reproduzíveis, sendo que o escore de Sharp modificado é mais sensível do que o de Larsen.

A US é um método não invasivo e de custo acessível que tem capacidade de detectar sinovite, acúmulo de fluido articular e erosão óssea na AR. Os transdutores de US de alta frequência permitem a avaliação de articulações pequenas e podem ser usados para visualizar outras estruturas, como cartilagem, superfície óssea, bainhas tendinosas e proliferação sinovial. Contudo, o diagnóstico por US não fornece informações úteis sobre o acometimento intraósseo (edema ósseo). A utilização do Doppler colorido permite a avaliação da vascularização sinovial, cujos achados podem ser muito úteis no monitoramento terapêutico, visto que há hiperfluxo durante fase ativa da doença.<sup>39</sup> Existem sistemas de escores de avaliação ultrassonográfica propostos para reportar o acometimento articular da AR, mas seu uso ainda não está estabelecido na prática clínica diária.

A capacidade da RM para fornecer informações adicionais e mais sensíveis que o exame clínico ou a radiografia convencional é bem estabelecida, sendo mais sensível que a radiografia simples para identificar erosões cartilaginosas e ósseas.<sup>40,41</sup> Com a RM também é possível identificar e estimar o volume de tecido sinovial hipertrofiado, que, por sua vez, correlaciona-se com o desenvolvimento futuro de dano cartilaginoso e erosões ósseas. Em pacientes com artrite inflamatória indiferenciada os achados de sinovite, tenossinovite de flexores e erosão ou edema ósseos estão relacionados com maior risco de evolução para AR.

O edema ósseo, definido como lesão trabecular sem margens definidas e caracterizado por hiperintensidade de sinal em T2 e realce pelo contraste, representa infiltração inflamatória na medula óssea e, ao contrário das erosões, é um achado inicial na AR e que pode ser reversível quando abordado de forma adequada e precoce.<sup>42</sup>

Na RM a sinovite é definida pelo espessamento sinovial com realce pelo meio de contraste e espessura > 1 mm, e a erosão óssea como uma lesão justa-articular de margens regulares e visível em dois planos, com ruptura da cortical vista pelo menos em um plano.<sup>43</sup>

Preconiza-se a realização da RM em um lado somente, uma vez que isso reduz tempo, custo e desconforto para o paciente. O estudo do lado mais acometido é rotineiramente usado e as áreas de interesse são punho, articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais.<sup>44</sup> O uso do contraste intravenoso (gadolínio) é necessário para estimar o grau de inflamação sinovial e para auxiliar na diferenciação entre o aumento da sinóvia e o edema dos tecidos ao redor da articulação.

Sistemas de pontuação também são utilizados em RM na AR. Sinovite, edema ósseo e erosão foram definidos pela força-tarefa Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical





**FIGURA 21.16** Imagem de ressonância magnética em paciente do sexo feminino de 54 anos com artrite reumatoide e acometimento de punho: imagem ponderada em T1 com supressão de gordura sem contraste mostra a erosão no osso piramidal (**A.** Axial. **B.** Coronal). Sinovite é vista em punho (setas e ponto).

Trials (OMERACT), e um sistema de pontuação chamado Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring (RA-MRIS) foi validado para uso longitudinal em AR, permitindo, inclusive, monitorar resposta terapêutica.<sup>45</sup>

A Figura 21.16 ilustra os achados de uma RM do punho em um paciente com AR.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR é basicamente clínico, não existindo exame complementar, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, que isoladamente possa confirmá-lo ou descartá-lo. O diagnóstico é estabelecido considerando-se as manifestações clínicas e os exames complementares. Quando a AR se apresenta em sua forma bem definida, com todos os achados típicos, o reconhecimento é facilitado. Contudo, na fase inicial da doença, o diagnóstico pode ser difícil, já que as alterações sorológicas e radiográficas características muitas vezes estão ausentes.<sup>1</sup>

Com propósitos de classificação, em 1987, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) elaborou critérios para a AR. Um paciente é considerado reumatoide se apresentar pelo menos 4 dos 7 critérios<sup>46</sup> (Tabela 21.2). Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por um período mínimo de 6 semanas, sendo que pacientes com 3 ou 2 critérios clínicos não são excluídos (AR possível ou provável).

Devido à natureza da coorte originalmente utilizada para o desenvolvimento dos critérios ACR de 1987, sabe-se que seu melhor desempenho é observado em pacientes com doença de longa evolução, ou seja, na AR estabelecida. Nesse cenário, sua sensibilidade varia de 91% a 94% e a especificidade é cerca de 85%. No entanto esses critérios incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas e nódulos, sendo considerados menos adequados para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40% a 90% e especificidade de 59% a 90%).<sup>1</sup>

**TABELA 21.2** Critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1987) para classificação da artrite reumatoide<sup>46</sup>

Critério	Definição
1. Rigidez matinal	Deverá ter duração mínima de 60 minutos até a melhora máxima
2. Artrite de 3 ou mais áreas articulares	Pelo menos 3 articulações diferentes acometidas simultaneamente, com edema ou efusão vistos por médico
3. Artrite de articulações das mãos	Pelo menos uma articulação edemaciada, em punhos, MCFs ou IFPs
4. Artrite simétrica	Envolvimento bilateral simultâneo (acometimento das articulações IFPs, MCFs e MTFs é aceitável sem simetria absoluta)
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares, observados por médico
6. Fator reumatoide	Demonstração do fator reumatoide por qualquer método que seja positivo em menos de 5% dos controles normais
7. Alterações radiográficas	Alterações típicas, vistas em radiografia em incidência PA, de mãos e punhos e que incluem osteopenia periarticular e erosões ósseas

IFPs: interfalangeanas proximais; MCFs: metacarpofalangeanas; MTFs: metatarsofalangeanas; PA: posteroanterior.

Aliados a esta observação e à descoberta dos novos anticorpos anti-CCP, o ACR e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) desenvolveram em conjunto novos critérios de classificação (Tabela 21.3) com o objetivo de aumentar, principalmente, a sensibilidade do diagnóstico em fases mais precoces da doença. Os critérios propostos se baseiam em um sistema



**TABELA 21.3** Critérios ACR/EULAR (2010) para classificação de artrite reumatoide<sup>47</sup>

Domínios	Pontos
<b>Acometimento articular</b>	
1 grande articulação	0
2-10 articulações grandes	1
1-3 articulações pequenas (grandes não contadas)	2
4-10 articulações pequenas (grandes não contadas)	3
> 10 articulações, pelo menos 1 pequena	5
<b>Sorologia</b>	
FR e ACPA negativos	0
FR e/ou ACPA em títulos baixos ( $\leq 3$ vezes o limite superior da normalidade)	2
FR e/ou ACPA em títulos altos ( $> 3$ vezes o limite superior da normalidade)	3
<b>Duração da sinovite</b>	
< 6 semanas	0
$\geq 6$ semanas	1
<b>Provas de atividade inflamatória</b>	
VHS e PCR normais	0
VHS e/ou PCR elevados	1

ACR: Colégio Americano de Reumatologia; EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo; FR: fator reumatoide; ACPA: anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

de pontuação por um escore de soma direta. Pontuação  $\geq 6$  é necessária para a classificação definitiva da enfermidade de um paciente como AR. Somente devem ser avaliados pelos critérios de 2010 os indivíduos que apresentem pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema) que não seja mais bem explicada por outra doença. Os critérios podem ser preenchidos de forma prospectiva ou retrospectiva, se houver registro adequado. Se o paciente apresentar uma história compatível com AR, mesmo que não documentada, e erosões radiográficas típicas, pode-se proceder diretamente à classificação como AR, independentemente do preenchimento dos critérios.<sup>1,47</sup>

O domínio acometimento articular refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalângianas distais de pé ou mão, primeira metatarsofalângiana e primeira carpometacarpiana). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se pequenas articulações, para fins de classificação, as metacarpofalângianas, interfalângianas proximais, metatarsofalângianas (da 2ª à 5ª), 1ª interfalângiana e punhos; e como grandes articulações, ombros, cotovelos, quadril, joelhos e tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas na avaliação de “mais de 10 articulações”, desde que ao menos 1 pequena articulação esteja acometida.<sup>47</sup>

Não há recomendação para que se substituam os critérios de 1987 pelos de 2010, podendo ambos ser utilizados ou um dos dois para fins de classificação. É importante ressaltar que nenhum dos critérios, de 1987 e de 2010, é diagnóstico, mas, sim, classificatórios, tendo sido desenvolvidos basicamente com a finalidade de definir populações homogêneas para inclusão em estudos clínicos. O diagnóstico da AR é complexo e inclui diversos aspectos

que dificilmente poderiam ser resumidos na forma de escores. Eventualmente, esses critérios formais podem servir como guias para o estabelecimento do diagnóstico clínico.<sup>1,47</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Antes de se concluir por um diagnóstico de AR, deve-se excluir uma ampla gama de doenças que podem simular a enfermidade, por também cursarem com artrite. Entre as mais comuns, deve-se afastar a possibilidade de outras doenças difusas do tecido conjuntivo, o reumatismo palindrômico, as espondiloartrites, as artrites microcristalinas, a artrite séptica, a artrite por infecção viral, a osteoartrite e a polimialgia reumática.

Entre as moléstias do tecido conjuntivo, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a doença que mais mimetiza AR, em especial nas suas formas evolutivas iniciais. O acometimento articular e periarticular no LES pode levar a deformidades semelhantes às observadas na AR, mas a radiologia das articulações envolvidas não mostra as erosões vistas na AR. O clínico deve ter sempre em mente as outras manifestações clínicas e sorológicas do LES quando estiver diante de um paciente com poliartrite crônica.<sup>8</sup>

O reumatismo palindrômico é uma enfermidade caracterizada por artrite de uma ou várias articulações acometidas de forma sequencial, em um espaço de algumas horas a vários dias, com período livre de sintomatologia, variando de alguns dias a vários meses. O termo palindrômico faz referência a este padrão episódico e recorrente de evolução clínica. Muitos pacientes com reumatismo palindrômico apresentam a mesma predisposição genética que aqueles com AR típica e têm anticorpos anti-CCP positivos. Entretanto somente a minoria (cerca de 30%) evolui para um quadro de AR ou outra doença definida. O tratamento é realizado com AINHS, pequenas doses eventuais de corticoides e os antimaláricos.<sup>30</sup>

Nas espondiloartrites é comum o acometimento das articulações sacroilíacas e da coluna lombar, diferindo-as da AR, que raramente acomete essas articulações e, quando o faz, é de maneira mais discreta e tardia. Outras manifestações que são mais típicas das espondiloartrites são o envolvimento articular assimétrico, a preferência por grandes articulações e a presença de entesites. Na artrite reativa, os joelhos, tornozelos e articulações metatarsofalângianas são mais frequentemente acometidos, sendo que as articulações de mãos e punhos são mais raramente afetadas. Pode ser também difícil a diferenciação entre a artrite psoriásica e a AR, mas alguns aspectos, além das típicas lesões de pele e unhas, como o acometimento de interfalângianas distais e sacroilíacas e a presença de entesites, são mais característicos da artrite psoriásica, auxiliando no diagnóstico.<sup>8,48</sup>

Nas artrites microcristalinas, a condrocalcinose articular difusa é a que mais simula AR, principalmente em pacientes mais idosos. A presença de calcificações articulares e dos cristais de pirofosfato de cálcio no líquido sinovial auxilia no diagnóstico diferencial.<sup>8</sup>

Nas artrites sépticas, a natureza habitualmente mono ou oligoarticular e a presença de acometimento sistêmico mais exuberante auxiliam o diagnóstico, assim como as alterações do líquido sinovial. Deve-se, contudo, ressaltar que não é infrequente quadro de artrite séptica sobreposto em articulações de pacientes reumatoides. Assim, em um paciente reumatoide que apresenta



monoartrite persistente, com as demais articulações sem sinais de atividade, deve-se suspeitar de infecção articular.<sup>28</sup>

As infecções viróticas, sobretudo a rubéola, a parvovirose e as hepatites B e C, podem causar poliartrite aguda com duração variável de dias a meses. Estas infecções podem ainda cursar com positividade para FR e anticorpos antinucleares, geralmente em títulos baixos. Os reagentes de fase aguda, como proteína C reativa e hemossedimentação, podem encontrar-se alterados, embora por curtos períodos. As infecções viróticas podem ser diferenciadas da AR pela história clínica e pela presença de *rash* cutâneo, de anticorpos antivirais IgM e pelo curso tipicamente autolimitado.<sup>27</sup>

Quando ocorre em sua forma poliarticular, a osteoartrite constitui importante diagnóstico diferencial com a AR, mas, nesses casos, a localização do envolvimento articular não é o habitualmente vista na AR. São acometidas na osteoartrite de forma mais frequente as articulações interfalangeanas distais, trapeziometacarpianas, da coluna lombar, da coluna cervical e coxofemorais, além dos joelhos. Outro aspecto clínico que pode diferenciar as duas enfermidades é o acometimento das metacarpofalangeanas e dos punhos, que são muito raramente envolvidos na osteoartrite, exceto nos casos associados à hemocromatose.<sup>8</sup>

A polimialgia reumática ocorre em pacientes mais idosos e caracteriza-se por dor e rigidez em cintura escapular, cintura pélvica e coluna cervical, podendo ou não haver acometimento de articulações periféricas, mais frequentemente de grandes articulações. A hemossedimentação encontra-se elevada em altos níveis e a positividade do FR ocorre em uma menor proporção dos casos. Geralmente há boa resposta à terapia com corticosteroides. A artrite reumatoide do idoso pode se iniciar com sintomas semelhantes, dificultando por vezes este diagnóstico diferencial.<sup>8</sup>

A síndrome *remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema* (RS<sub>3</sub>PE) assemelha-se à AR soronegativa do idoso. O início é geralmente abrupto e grave. Ao exame físico, há importante edema das mãos e, por vezes, dos pés, sendo esse edema depressível. Geralmente há boa resposta a doses baixas de corticosteroides e a doença tem um curso autolimitado na maioria das vezes. Entretanto, alguns pacientes com RS<sub>3</sub>PE apresentam, na verdade, uma condição paraneoplásica associada a tumores sólidos e doenças hematológicas.<sup>49</sup>

Várias outras enfermidades, embora menos frequentes, incluem-se no diagnóstico diferencial da AR. Citam-se as doenças da tireoide, a endocardite bacteriana, a hemocromatose, as hemoglobinopatias, a hemofilia, as hiperproteinemias, a doença de Parkinson, as vasculites necrosantes, a febre reumática, a sarcoidose e as doenças dos tecidos moles periarticulares.

A Tabela 21.4 resume em grupos as principais doenças que fazem diagnóstico diferencial com a artrite reumatoide.<sup>1,26</sup>

## EVOLUÇÃO, PROGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

A artrite reumatoide é uma enfermidade que apresenta grandes variações em sua expressão clínica. Essas variações ocorrem, por exemplo, em relação ao número de articulações envolvidas, bem como ao padrão desse envolvimento. Alguns pacientes podem apresentar acometimento predominante de pequenas articulações de mãos, punhos e pés; em outros, as grandes articulações

**TABELA 21.4** Diagnóstico diferencial da artrite reumatoide

Grupos de doenças	Doenças
Infecções	Virais (dengue, HIV, parvovírus, citomegalovírus, hepatite), bacterianas ( <i>N. Gonorrhoeae</i> , <i>S. Aureus</i> ), micobacterianas e fúngicas
Espondiloartrites	Artrites reativas, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrites enteropáticas
Doenças difusas do tecido conjuntivo	Lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e dermatomiosite, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, polimialgia reumática, vasculites sistêmicas
Artrites microcristalinas	Gota, doença por depósito de pirofosfato de cálcio
Neoplasias	Metástases, linfomas, síndromes paraneoplásicas
Outras	Doenças da tireoide, osteoartrite, hemocromatose, amiloidose, sarcoidose

HIV: vírus da imunodeficiência humana.

são mais afetadas. Há pacientes em que a enfermidade predomina apenas em algumas articulações; noutros, praticamente todas são envolvidas. Finalmente, em alguns pacientes a presença de manifestações viscerais é muito importante dentro do contexto clínico da doença, sendo que outros podem não apresentar manifestação extra-articular. Há também padrões muito variáveis do curso clínico evolutivo. Mesmo em um paciente individual essas mudanças acontecem e, na maioria deles, a moléstia evolui com atividade flutuante por períodos que variam de semanas a meses. Em outras palavras, a doença apresenta fases de aumento e de redução dos sintomas articulares.<sup>50,51</sup>

Em cerca de 10% das ocasiões, o paciente apresenta curso clínico persistente e, se não for submetido à terapia incisiva, poderá evoluir rapidamente para um quadro de extrema incapacitação. A Tabela 21.5 mostra os fatores de mau prognóstico durante o curso clínico da AR.<sup>4,51</sup>

**TABELA 21.5** Fatores de mau prognóstico na evolução da artrite reumatoide

Variáveis demográficas
Sexo feminino
Tabagismo
Início da doença em idade precoce
Baixo nível socioeconômico e de educação formal
Variáveis relacionadas com a doença
Demora no diagnóstico e atraso no início do tratamento
Níveis de atividade da doença: acometimento de mais de 20 articulações, VHS e/ou PCR persistentemente elevadas, ICAD elevado
Presença de fadiga e perda rápida da capacidade funcional
Proliferação sinovial de início rápido
Manifestações extra-articulares
Alterações radiográficas ósseas precoces
Fator reumatoide e anti-CCP em títulos altos
Fatores genéticos: epitopo compartilhado

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; ICAD: índices compostos da atividade de doença; anti-CCP: anticorpos antipeptídeos cíclicos citrulinados.



Consideram-se características da enfermidade que se associam a melhor prognóstico e, portanto, com maior probabilidade de alcançar a remissão com a utilização de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD):<sup>27,52</sup>

- Doença com pequena atividade nos primeiros meses de evolução.
- Menor incapacidade inicial.
- Baixos níveis de reagentes de fase aguda.
- Ausência de fator reumatoide e de anticorpos anti-CCP.
- Pouco ou nenhum dano articular ao estudo radiográfico inicial.
- Tratamento precoce com uso de DMCD.

Uma avaliação inicial sistemática da atividade da doença e do dano articular facilita a avaliação da progressão da AR e da resposta ao tratamento. Essa avaliação deve incluir os seguintes parâmetros:<sup>51,53,54</sup>

#### A – Dados subjetivos (sintomas de atividade da doença):

- Presença e duração da rigidez matinal e da fadiga.
- Grau de dor articular relatada pelo paciente (pode ser avaliada por uma escala visual analógica [EVA]).

#### B – Exame físico (evidências objetivas de atividade da doença):

- Número de articulações edemaciadas.
- Número de articulações dolorosas.
- Presença de manifestações viscerais: nódulos subcutâneos, episclerite, neuropatia sensorial, serosite, vasculite, síndrome de Felty, neuropatia motora, doença intersticial pulmonar.

#### C – Laboratório (evidências objetivas de atividade da doença ou presença de comorbidades e toxicidade por drogas):

- VHS e PCR.
- Hemograma (anemia na ausência de perda crônica ou hematuria, leucocitose e trombocitose são sinais de doença ativa).
- Testes de funções hepática e renal, com urinálise.
- Análise do líquido sinovial (leucocitose acentuada e viscosidade alta são características do líquido inflamatório).

#### D – Avaliação do estado funcional e da qualidade de vida (questionários padronizados):

- Avaliação global, realizada pelo paciente e pelo médico, da atividade da doença (avaliada por EVAs).
- Grau de capacidade e de limitação funcional (Health Assessment Questionnaire [HAQ]).
- Índices de qualidade de vida (como o *short form 36* [SF36]).

#### E – Imagem:

- Radiografias de articulações acometidas selecionadas (mãos, pés, outras).
- US e RM articular em casos selecionados.

Para descrição mais detalhada da capacidade funcional na AR o instrumento mais utilizado é o Health Assessment Questionnaire (HAQ),<sup>55</sup> que avalia a capacidade e o grau de dificuldade para a realização em 8 componentes das atividades diárias pelo indivíduo divididos em 4 domínios e cujo valor pode variar de 0 a 3. Maiores valores têm pior significado funcional.

Estudos têm demonstrado que valores de progressão radiográfica se relacionam com piora do valor do HAQ.<sup>56</sup>

As variações da atividade da AR ocorrem por vários motivos. Podem refletir o ritmo endógeno do próprio paciente, como seus momentos relacionados com as atividades profissionais, com o estilo de vida e com os relacionamentos interpessoais. Por outro lado, as variações também são muito marcadas pela intervenção terapêutica pessoal do médico. Os danos estruturais secundários à enfermidade são cumulativos e irreversíveis. Em estágios avançados da moléstia, o paciente pode, a despeito de baixa atividade da doença inflamatória, apresentar-se muito sintomático como resultado das alterações degenerativas desenvolvidas ao longo dos anos.<sup>28</sup>

Destaca-se a importância da avaliação rotineira das articulações no cuidado dos pacientes com AR, o que tem sido enfatizado em diversos estudos.<sup>57,58</sup> Além disso, como vimos, ambos os critérios diagnósticos, ACR 1987 e ACR/EULAR 2010,<sup>46,47</sup> envolvem a contagem cuidadosa das articulações quanto à presença de dor e edema. O número das articulações acometidas é também empregado no cálculo dos escores de atividade de doença, como o DAS28, o Clinical Disease Activity Index (CDAI) e o Simplified Disease Activity Index (SDAI).

Na AR, a atividade inflamatória não pode ser medida usando-se uma variável única.<sup>59,60</sup> Por essa razão foram desenvolvidos e validados os índices compostos de atividade de doença (ICAD), como o Disease Activity Score (DAS) e o DAS28, seu derivado,<sup>61</sup> que empregam mais de um dos parâmetros descritos.<sup>50,59</sup>

O escore DAS28 foi extensivamente validado e tem tido grande aplicação tanto em estudos clínicos de AR quanto na monitorização de pacientes individualmente. No cálculo do DAS28 emprega-se a contagem de apenas 28 articulações (lados direito e esquerdo: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângias, interfalângias proximais de mãos e joelhos) quanto à presença de dor e edema, a VHS e, de forma opcional, a avaliação da saúde geral pelo paciente por meio de uma EVA, cujos valores vão de 0 a 100. Considera-se dolorosa uma articulação que apresente qualquer grau de desconforto, desde leve a intenso, quando avaliada pela digitopressão de sua interlinha ou por sua mobilização passiva. O edema constitui-se na observação do aumento de volume articular, independentemente de parecer ao observador uma sinovite residual sem atividade inflamatória ativa. Não será considerado achado positivo quando for secundário a deformidade ou osteoartrite. Articulações que já sofreram procedimentos cirúrgicos (sinovectomia, artrodesse, artroplastia) normalmente não são consideradas na contagem articular para o cálculo dos índices.<sup>59-61</sup> Uma calculadora própria para o DAS28 pode ser obtida gratuitamente pelo *site* [www.das-score.nl](http://www.das-score.nl).

Dois outros índices, SDAI e o CDAI, utilizam a contagem articular simplificada de 28 articulações e são também de grande utilidade para avaliação de atividade da AR na prática diária.<sup>62</sup> Na Tabela 21.6 estão listados os componentes dos índices CDAI e SDAI.

Um dos aspectos mais importantes dos escores de atividade da doença é a sua capacidade de discriminar estados de atividade leve e alta.<sup>59,60</sup> De acordo com seu valor, o nível de atividade pode ser interpretado, para os diferentes escores de atividade, da maneira mostrada na Tabela 21.7. Destaca-se que os índices



**TABELA 21.6** Índices CDAI e SDAI

Medida	Variação do parâmetro	CDAI	SDAI
Nº de articulações dolorosas	0 a 28	+	+
Nº de articulações edemaciadas	0 a 28	+	+
Avaliação global paciente (EVA)	0 a 10	+	+
Avaliação global médico (EVA)	0 a 10	+	+
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/dL	-	+

CDAI: *clinical disease activity index*; SDAI: *simplified disease activity index*; EVA: escala visual analógica.

também podem ser usados como indicativos de remissão, de acordo com o seu nível.

Os valores de CDAI variam de 0 a 76; os do SDAI, de 0,1 a 86, e os do DAS28, de 0,49 a 9,07. Para o DAS28, uma mudança de 1,2 em um paciente individual é considerada uma mudança significativa. Existe uma boa correlação entre os ICADs e qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente.<sup>59,60,62</sup>

É importante salientar que os índices de atividade podem embasar as tomadas de decisões clínicas, mas não devem substituir a anamnese e o exame cuidadosos dos pacientes. A monitorização sistemática da atividade inflamatória serve a vários objetivos na prática clínica: reconhecer se o tratamento escolhido é realmente necessário e se está sendo efetivo, avaliar se a inflamação permanece sob controle e ajustar a dose das drogas empregadas.<sup>59,60</sup>

A remissão da doença é alcançada quando sua atividade encontra-se ausente. Entre 191 pacientes atendidos por Gossec *et al.*<sup>52</sup> e submetidos à terapia com DMCD, já no primeiro ano de evolução da enfermidade, 25% estavam em remissão clínica após 3 anos de tratamento e outros 20%, após 5 anos do tratamento inicial.

Para se definir essa remissão clínica, de modo a se entenderem melhor a história natural da AR e os efeitos do tratamento, o Colégio Americano de Reumatologia propôs os seguintes critérios:<sup>63</sup>

- Rigidez matinal inferior a 15 minutos.
- Ausência de fadiga.
- Ausência de dor articular.
- Ausência de dor à mobilização articular.
- Ausência de edema articular e das bainhas tendinosas.
- VHS < 30 mm/hora (mulheres) ou 20 mm/hora (homens).

A doença é considerada em remissão quando o paciente apresentar pelo menos 5 dos 6 critérios mencionados anterior-

**TABELA 21.7** Estado de atividade segundo os índices clínicos

Estado de atividade	DAS28	SDAI	CDAI
Remissão	< 2,6	≤ 5	≤ 2,8
Atividade leve	≤ 3,2	≤ 20	≤ 10
Atividade moderada	≤ 5,1	≤ 40	≤ 22
Atividade alta	> 5,1	> 40	> 22

DAS28: *disease activity score* em 28 articulações, CDAI: *clinical disease activity index*; SDAI: *simplified disease activity index*.

mente, com duração mínima de 2 meses consecutivos. Não deve também apresentar manifestações clínicas de vasculite ativa, serosite, miosite, febre e emagrecimento recente e inexplicável<sup>63</sup>.

Em 2011, o ACR e a EULAR publicaram em parceria novos critérios de remissão com o objetivo de uniformizar os relatos de resultados de estudos clínicos.<sup>64</sup> Um paciente com AR será considerado em remissão quando tiver SDAI ≤ 3,3 ou quando apresentar, simultaneamente, todos os seguintes critérios:

- Número de articulações dolorosas (contagem de 28 articulações) ≤ 1.
- Número de articulações edemaciadas (contagem de 28 articulações) ≤ 1.
- PCR (em mg/dL) ≤ 1.
- Avaliação global pelo paciente (escala de 0 a 10) ≤ 1.

## TRATAMENTO

Doença crônica, de fisiopatologia complexa, a AR ocorre em pessoas imunogeneticamente suscetíveis. As incertezas acerca de sua patogênese, a variabilidade da doença em cada indivíduo e seus diferentes efeitos sobre o estilo de vida tornam a condução terapêutica um constante desafio para os médicos e os próprios pacientes. O seguimento dos enfermos e a terapia devem ser realizados de forma individual, caso a caso, já que a história natural da doença é, com frequência, imprevisível. O médico deve considerar o impacto da doença para o indivíduo dentro de sua comunidade, com as devidas implicações no seu ambiente familiar e de trabalho, além dos aspectos sociais e financeiros. Na avaliação inicial, devem-se determinar a atividade da AR, a intensidade da progressão da artrite e os fatores que poderiam influenciar o prognóstico, como a presença de manifestações viscerais e de outras enfermidades associadas. É preciso ainda ter em mente que nós, humanos, em várias ocasiões durante nossa existência temos medo de tentar e de falhar. Sabe-se que, em muitos indivíduos, esses medos são exacerbados e que a presença de uma doença crônica como a AR talvez atue como pretexto para evitar que se exponham nas várias situações que a vida lhes apresenta. Embora a literatura não sustente a hipótese de uma personalidade artrítica, há crescentes evidências sugerindo a possibilidade de que as alterações comportamentais atuem como “mecanismo de gatilho” no desenvolvimento de uma doença.

Assim, antes de administrar qualquer forma de tratamento, o paciente deve ser esclarecido sobre sua enfermidade e, particularmente, quanto às possibilidades evolutivas e de prognóstico.<sup>65</sup> Apesar de inexistir, até o momento, um tratamento específico para a cura, deve-se ressaltar que os recursos terapêuticos disponíveis possibilitam, de modo geral, o perfeito controle da doença.

Convém ainda ressaltar que, com frequência, consegue-se a regressão total da enfermidade por tempo indeterminado, considerada, por muitos, regressão espontânea. Na opinião dos autores, a regressão de doença não ocorre por acaso ou espontaneamente, mas simplesmente acontece o sucesso terapêutico, conquistado com a vontade do paciente se curar. Evidentemente, os mecanismos para esta cura ainda estão por ser elucidados, mas acredita-se que a relação médico/paciente seja um importante pilar.

Embora o tratamento das pessoas com AR deva ser bastante individualizado, caso a caso, considera-se interessante o



fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide do Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>66</sup>, atualizado em 2012 (Figura 21.17). A Tabela 21.8 mostra as possibilidades de efeitos colaterais ao feto e ao lactente.

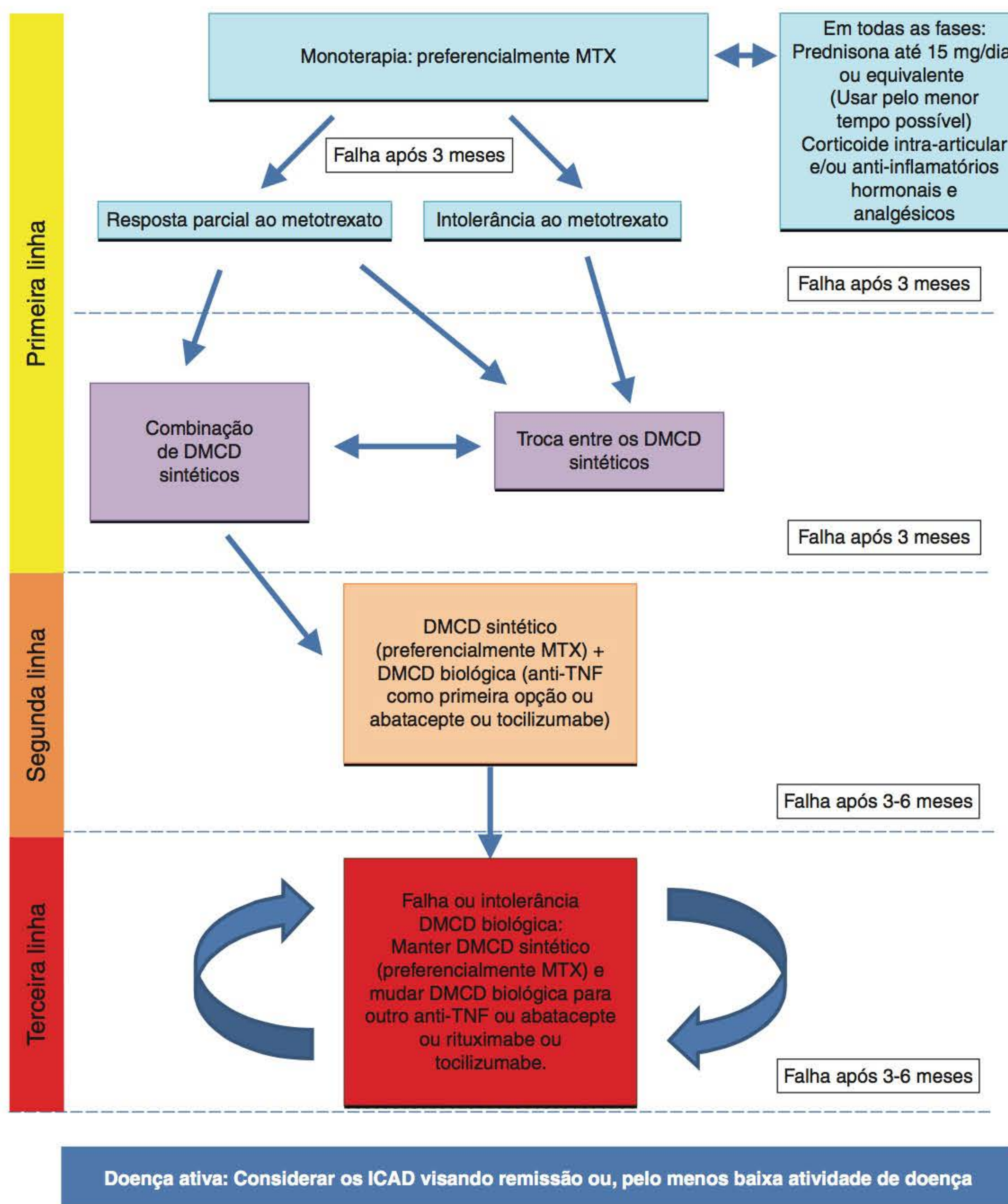
Os primeiros 12 meses da doença, considerada artrite reumatoide inicial, são referidos como uma janela de oportunidade terapêutica. É o momento em que a introdução de medicamentos de maneira rápida e efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo, o que pode resultar em melhor controle da doença, com a possibilidade de remissão sustentada.<sup>67,68</sup>

A planificação terapêutica do paciente reumatoide objetiva vários parâmetros, que serão discutidos a seguir.

## AMPARO PSICOLÓGICO AO PACIENTE

O primeiro objetivo é tornar o paciente feliz como indivíduo produtivo e em sintonia com o seu ambiente; que não seja uma pessoa que usa a enfermidade para ganhos secundários; que auxilie a sociedade, em vez de sobrecarregá-la; e que tenha uma vida normal, a despeito da doença.

Esse objetivo, mesmo considerado impossível por alguns, deve ser perseguido por médico e paciente. Imagina-se que um ponto fundamental para essas conquistas está na relação médico/paciente, e, quando necessário, o médico assistente deve ter a percepção suficiente para indicar, no momento oportuno, auxílio psicoterápico e/ou o uso de drogas antidepressivas.



**FIGURA 21.17** Fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide.



## COMBATE À DOR E À INFLAMAÇÃO DAS ESTRUTURAS ARTICULARES E PERIARTICULARES

O repouso é uma das medidas mais efetivas no combate à dor e à inflamação, sendo particularmente útil após o almoço e de duração variável, segundo a atividade da doença. A hospitalização é indicada para pacientes com comprometimento mais acentuado do estado geral, febre e complicações viscerais, ou quando suas condições clínicas não permitam terapia física em regime ambulatorial. O repouso articular é também de suma importância. As articulações inflamadas devem ser deixadas em repouso, evitando-se posições viciosas antiálgicas, o que se consegue pelo uso de órteses, que, além de melhorarem o quadro doloroso, atuam na redução do espasmo muscular. Uma vez cessada a inflamação, desaparece a tendência às contraturas, e o uso das órteses poderá ser suspenso.

Para o combate à dor e à inflamação por via sistêmica são utilizados os medicamentos analgésicos e os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) de forma extremamente individualizada. Os analgésicos comuns e opioides podem ser necessários para alguns pacientes, mas são administrados por curtos períodos. Os AINHs são classificados pelos seus efeitos na inibição da ciclo-oxigenase 1 (COX -1) e da COX-2, enzimas intermediárias na síntese de prostaglandinas. A COX-1 se expressa em quase todos os tecidos de modo fisiológico, sendo responsável pela integridade da mucosa gástrica, da fisiologia renal etc.

Não existem estudos mostrando diferença na eficácia entre os diversos AINHs disponíveis. Há necessidade de individualizar

a escolha de acordo com os fatores de risco de cada paciente. Os inibidores seletivos de COX-2, de custo mais elevado, apresentam menos efeitos adversos gastrointestinais. Com relação aos efeitos cardiovasculares, os estudos demonstram risco aumentado tanto para os inibidores seletivos quanto para os AINHs tradicionais, de forma que todos os AINHs devem ser empregados em menor dose e tempo necessários.

Entre os AINHs convencionais para utilização em pacientes com artrite reumatoide, entre outros, podem-se citar: indometacina (100 mg a 150 mg/dia), diclofenaco (100 mg a 150 mg/dia), naproxeno (1.000 mg/dia), cetoprofeno (100 mg a 150 mg/dia), piroxicam e tenoxicam (20 mg/dia). Entre os inibidores seletivos são usados a nimesulida (200 mg/dia) e o meloxicam (15 mg/dia), e entre os inibidores específicos, o celecoxib (200 mg/dia). Apresentando-se bem o paciente, com enfermidade de baixa atividade, com o objetivo de reduzir as possibilidades de paraefeitos, pode-se reduzir o AINH para uma pequena dose de manutenção, como: indometacina 50 mg/dia, diclofenaco 50 mg/dia, naproxeno 500 mg/dia, cetoprofeno 50 mg/dia, piroxicam e tenoxicam 10 mg/dia, nimesulida 100 mg/dia, meloxicam 7,5 mg/dia ou celecoxib 100 mg/dia.

Os mecanismos de ação e os paraefeitos dos anti-inflamatórios são relatados no capítulo de AINHs.

Na artrite reumatoide, os corticoides estão reservados para duas eventualidades principais: na primeira, são associados aos AINHs em pacientes que principiam o uso de drogas remissivas, até que essas realizem sua atividade terapêutica. Nesse caso, a dose da medicação não deve ultrapassar o equivalente

**TABELA 21.8** Efeitos das drogas utilizadas no tratamento de pacientes reumatoides em relação à gravidez e à lactação

Drogas	Uso na gravidez	Toxicidade fetal	Lactação
Corticoides	B	CIUR	Compatíveis; aguardar 4 horas se dose > 20 mg
AINHs	B; D no terceiro trimestre	Sim. Fechamento prematuro do ducto arterioso	São compatíveis segundo AAP
Metotrexato	X	Sim. Teratogênico	Contraindicado
Antimaláricos	C	Pouca. Avaliar risco-benefício	Contraindicados
Sulfassalazina	B; D próxima ao termo	Não aumenta malformações. Kernicterus próximo ao termo	AAP recomenda cautela. Excreção pelo leite
Sais de ouro	C	Um relato de anormalidade no SNC	AAP considera compatível. Efeitos colaterais potenciais para a criança
Azatioprina	D	CIUR e prematuridade	Sem dados disponíveis
Ciclosporina	C	CIUR e prematuridade	Contraindicada
Ciclofosfamida	D	Anormalidades graves	Contraindicada
Leflunomida	X	Teratogênica	Contraindicada
Inibidores do TNF	E	Não há informações disponíveis em humanos	Considerar risco-benefício

CIUR: crescimento intrauterino retardado; AINHs: anti-inflamatórios não hormonais; AAP: American Academy of Pediatrics; SNC: sistema nervoso central.

A = Estudos controlados não demonstraram risco.

B = Não há evidência de risco em humanos. Estudos em animais demonstraram risco, mas achados em humanos não demonstraram risco, ou, apesar de não haver estudos adequados em humanos, os achados em animais foram negativos.

C = Risco não pode ser avaliado. Estudos em animais demonstraram risco. Os benefícios potenciais podem superar o risco.

D = Evidência de risco positiva, embora o benefício potencial possa superar os riscos.

E = Estudos em animais não demonstraram malformação. Considerar o risco-benefício.

X = Contraindicados.



a 15 mg/dia de prednisona.<sup>69</sup> Sempre que possível, e de forma bastante lenta, a dose do esteroide deve ser reduzida, embora alguns pacientes necessitem de uma dose pequena de manutenção por período prolongado e variável. Alguns estudos sugerem que o uso dos corticoides retardaria a progressão de erosões articulares. A segunda eventualidade é a vigência de manifestações sistêmicas extra-articulares da doença, como as vasculites e o envolvimento pulmonar, administrados em dose diária oral ou na forma de pulsoterapia venosa de metilprednisolona. Os pacientes que usarão glicocorticoides por tempo prolongado (mais de 3 meses) devem receber suplementação de cálcio (1.500 mg/dia de cálcio elementar) e vitamina D3 (400 a 800 UI/dia) e avaliados quanto à possibilidade de desenvolvimento de osteoporose. Se necessário, o uso de agentes antirreabsortivos deve ser considerado.

Infelizmente, em nosso meio, o uso dos corticosteroides no tratamento da AR tem sido abusivo e mais intensivo que o desejável, tanto por ser droga mais acessível que os AINHs quanto porque muitos médicos não estão habituados ao uso de DMCDs e ao manejo fisiátrico de que todos os pacientes com AR necessitam.

As punções articulares de alívio devem ser realizadas sempre que indicado, e as infiltrações periarticulares e intra-articulares de esteroides devem obedecer aos preceitos estabelecidos nessa modalidade de terapia. As infiltrações com glicocorticoides estão indicados para os casos de mono ou oligoartrites persistentes.

## REDUÇÃO DOS SURTOS DE EXACERBAÇÃO E PROLONGAMENTO DOS PERÍODOS DE REMISSÃO

Esses objetivos são alcançados com o uso de DMCD, já que necessitam de um período de latência para o seu efeito. São usadas habitualmente em associação com os AINHs e os corticoides.

Historicamente, muitos pacientes com AR foram tratados com a abordagem sequencial, iniciando-se com anti-inflamatórios e observando-se a resposta e com as DMCDs quando o dano articular era evidenciado. Esta estratégia mostrou-se falha, pois muitos doentes experimentaram declínio clínico e funcional, progressão das lesões à radiologia e incapacidade para o trabalho, já que o dano das estruturas articulares e as deformidades eram progressivos. Portanto as DMCDs devem ser indicadas a partir do estabelecimento do diagnóstico. A Tabela 21.5 mostra os principais fatores utilizados como índice de mau prognóstico na AR.

### Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um inibidor seletivo da enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) e de outras enzimas folato-dependentes, como a AICAR transformilase (AICAR T'ase). O mecanismo de ação do MTX na artrite reumatoide não é totalmente conhecido. A inibição das enzimas folato-dependentes, principalmente da AICAR T'ase, reduziria a acumulação de leucócitos nos sítios inflamatórios e interferiria na síntese das interleucinas, principalmente IL-1 e IL-6, e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Usado pela primeira vez há 5 décadas, o MTX é considerado, no momento, o agente modificador de doença de primeira

escolha, principalmente nas ARs moderadas a graves.<sup>70</sup> O MTX é considerado atualmente a droga "âncora" para a associação das demais DMCDs.<sup>71</sup> Ele é capaz de reduzir sinais e sintomas de atividade da AR, melhorar o estado funcional, além de bloquear a progressão das lesões radiográficas. Pode ser usado isoladamente ou associado a outros medicamentos, como os antimaláricos, a sulfassalazina, a leflunomida e a ciclosporina A.

Recomenda-se que a dose inicial seja de 10 mg a 15 mg/semana, por via oral (VO), subcutânea ou intramuscular. Caso não se observe melhora ou controle da doença com a dose inicial, deve-se aumentar progressivamente a dose, após cada 2 a 4 semanas de tratamento, até se alcançar a dose máxima (20 mg a 30 mg). É administrado em 2 a 3 tomadas, com intervalos aproximados de 12 horas. As vias subcutânea (SC) ou parenteral podem ser indicadas àqueles com intolerância gastrointestinal ou resposta inadequada com a via oral. Bem tolerado a longo prazo, deve ser monitorado, principalmente, por sua toxicidade hepática, renal e hematológica, e seus efeitos terapêuticos são esperados em 4 a 12 semanas. Está contraindicado a pacientes hepatopatas ou alcoólatras, na presença de insuficiência renal e àqueles com supressão da medula óssea. Não deve ser administrado durante a gravidez, por ser teratogênico. As mulheres em idade fértil devem, portanto, realizar anticoncepção. Pacientes que referem astenia, fadiga ou outros eventos adversos com o uso do MTX terão esses efeitos minimizados com o uso de ácido fólico, 1 mg a 2 mg/dia ou 5 mg a 10 mg/semana, 24-48 horas após a administração.

### Antimaláricos

Medicamentos de baixo custo, seguros e efetivos, os antimaláricos têm seu uso recomendado como esquema inicial no tratamento da AR associados aos AINHs e aos corticoides.<sup>72</sup> Apresentam efeitos anti-inflamatórios com a inibição da síntese de IL-1, a proliferação de linfócitos e a apresentação e o processamento de antígenos. Os antimaláricos inibiriam a ação de determinadas enzimas proteolíticas pela alteração do pH do interior de organelas lisossomais. As melhores respostas são obtidas nos pacientes em fase inicial da doença e cuja artrite é de leve intensidade, e os resultados são obtidos, em média, após 3 a 6 meses de uso.

A dose diária não deve ser > 4 mg/kg para o difosfato de cloroquina (máximo de 250 mg/dia) nem > 6 mg/kg/dia para a hidroxicloroquina (máximo de 400 mg/dia). Os antimaláricos podem ser administrados por longo período, dependendo da tolerância, especialmente a ocular. São contraindicados a pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual. É obrigatória a avaliação ocular antes da introdução dos antimaláricos e a cada 12 meses. Os efeitos colaterais mais frequentes consistem em náuseas, dor epigástrica e *rash* cutâneo.

Embora cruzem a barreira placentária, parece não haver efeitos colaterais para o feto. Mesmo assim devem ser evitados na gravidez ou usados com cautela. Não há contraindicação para a amamentação.

### Sulfassalazina

Medicamento de uso regular nas doenças inflamatórias intestinais, a sulfassalazina tem importantes efeitos anti-inflamatórios



e imunomoduladores, inibindo a síntese de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , a proliferação de células B e a migração de leucócitos.

A sulfassalazina<sup>73</sup> é menos eficaz que o MTX e quase tão eficaz quanto os sais de ouro e a D penicilamina, e seus benefícios se fazem notar entre a 4ª e a 12ª semana do início de sua utilização.

A dose usada em pacientes com AR varia de 1-3 g/dia, habitualmente em 2 tomadas diárias, após as principais refeições. Parece que os seus efeitos terapêuticos persistem apenas enquanto a droga é utilizada, e os efeitos colaterais gastrointestinais constituem um fator limitante ao seu uso em doses adequadas, em especial náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Está contraindicada a pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas e salicilatos.

Pode também ser utilizada em associação ao MTX ou aos antimaláricos, e estudos mostram que essa associação triplice apresenta melhores resultados do que quando as associações ocorrem isoladamente.<sup>74</sup>

Embora não haja relatos de teratogenicidade com o uso de sulfassalazina, ela deve ser evitada durante a gravidez.

### Leflunomida

A leflunomida é um inibidor de síntese de pirimidina que reduz a proliferação de células T por meio do seu metabólito ativo, a teriflunomida. A leflunomida é bem absorvida por via oral, e a teriflunomida tem uma meia-vida de aproximadamente 15 dias. Ela é eliminada pela urina e pelo trato gastrointestinal em proporções semelhantes. Devido à extensa recirculação entero-hepática da teriflunomida, ela pode persistir em níveis plasmáticos > 0,02 mg/L por até 2 anos, razão pela qual as mulheres com potencial para engravidar devem fazer uso de contraceptivos por igual período.

A leflunomida está indicada na AR, pois melhora a atividade de doença e a qualidade de vida e reduz a progressão radiográfica.<sup>75</sup> Pode ser administrada uma dose inicial de 100 mg/dia por 3 dias (não obrigatória) e, depois, uma dose de manutenção de 20 mg/dia. A dose de 20 mg em dias alternados pode ser indicada para aqueles que apresentam eventos adversos ou para a manutenção terapêutica. Pode ser usada na AR moderada e/ou grave, isoladamente, naqueles pacientes que não respondem ao tratamento com o MTX ou, mesmo, podem ser utilizadas ambas as drogas em associação. Sabe-se que o MTX, em estudos *in vitro*, promoveria a apoptose das células T ativadas, ação que poderia ser complementada pelo efeito da leflunomida em limitar a proliferação celular.

Seus principais efeitos colaterais são *rash* cutâneo, alopecia reversível, náuseas, diarreia, hipertensão arterial, neuropatia periférica (habitualmente reversível), leucopenia e elevação de enzimas hepáticas. A maioria dos eventos adversos associados ao uso da leflunomida é leve e reversível. Quando associada ao MTX,<sup>76</sup> a leflunomida pode potencializar os efeitos tóxicos dessa droga sobre a medula óssea, podendo levar à pancitopenia. Portanto, quando essas drogas são utilizadas em associação, nos primeiros meses, seriam interessantes a realização de hemograma e a monitoração dos níveis de albumina e das enzimas séricas hepáticas a cada 1 ou 2 meses. A leflunomida pode também potencializar o efeito anticoagulante da varfarina. Assim, a

realização de RNI deve ser feita mais amiúde em pacientes que façam uso do anticoagulante e que principiam a leflunomida.

É absolutamente contraindicada na gravidez ou para mulheres com potencial de gravidez por sua teratogenicidade, importante fator limitante ao seu uso. Em caso de intoxicação, pode ser usada a colestiramina, na dose de 8 g 3 vezes ao dia, durante 11 dias. Como alternativa pode-se administrar o carvão ativado (50 g 4 vezes ao dia) durante o mesmo período. Caso não se administre a colestiramina, pode ser necessário um período de até 2 anos para que se consiga um baixo nível da droga no sangue. Outras contraindicações ao uso da leflunomida seriam a insuficiência renal e as hepatopatias.

### Ciclosporina

A ciclosporina difunde-se pela membrana celular e, por mecanismos de inibição enzimática, reduz a síntese de IL-2 e outras citocinas com redução da proliferação de linfócitos T e da ativação de linfócitos B. Pode ser usada no tratamento de pacientes reumatóides isoladamente ou em associação ao MTX. A posologia habitual é de 2,5 a 5 mg/kg/dia, e a monitoração é cuidadosa para nefrotoxicidade e mielossupressão.<sup>77</sup> Está contraindicada a pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Se houver o desenvolvimento de hipertensão e aumento de creatinina em 30% do valor basal, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose. Persistindo hipertensão e aumento de creatinina, o tratamento deve ser descontinuado. É um medicamento de alto custo e com importante potencial de efeitos colaterais, sendo utilizado como droga de exceção em pacientes reumatóides.

### Sais de ouro

Os sais de ouro no tratamento de pacientes com AR permanecem empíricos, apesar de vários trabalhos terem demonstrado seus efeitos benéficos. *In vitro*, inibe a quimiotaxia de neutrófilos e a proliferação de células sinoviais importantes para a formação do *pannus*. *In vivo*, reduz a síntese de interleucinas e do TNF- $\alpha$ .

Os preparados intramusculares, nas formas de aurotioglicos e aurotiomalato, são eficazes,<sup>78</sup> mas o uso no Brasil é restrito por não se encontrar disponível no comércio, havendo a necessidade de importação do produto. Classicamente, são utilizados em esquemas semanais de 50 mg, até uma dose total de 1.000 mg. Posteriormente, os intervalos entre as injeções vão aumentando gradualmente para cada 2 a 4 semanas, de acordo com a eficácia e a tolerância clínica.

Entre os paraefeitos, os mais comuns são: reações vasomotoras pós-injeção, dermatite (geralmente pruriginosa), paladar metálico, hematúria, proteinúria (leve e transitória), síndrome nefrótica (eventual), citopenias, eosinofilia, depósito corneano do ouro (benigno e dose dependente) etc. Os sais de ouro não são recomendados para a mulher grávida ou em lactação, já que não se estabeleceu a segurança para o feto e o recém-nascido.

### Azatioprina e ciclofosfamida

A azatioprina e a ciclofosfamida seriam indicadas para pacientes que não respondem aos tratamentos anteriores e para os que apresentam vasculite sistêmica ou doença pulmonar intersticial.<sup>79</sup>



*In vivo*, a azatioprina é convertida na 6-mercaptopurina (6-MP), seu princípio ativo. A 6-MP interfere na síntese do DNA, com redução da proliferação de linfócitos B e, talvez, linfócitos T. É utilizada na dose de 1,5 mg a 2,5 mg/kg/dia e seus efeitos terapêuticos são observados em 2 a 3 meses. Regularmente os pacientes devem ser avaliados para supressão da medula óssea, particularmente leucopenia e neutropenia. Na falta de estudos controlados, embora haja relatos de seu uso sem problemas, é interessante evitar a indicação da azatioprina durante a gravidez.

A ciclofosfamida é um agente alquilante que atua cindindo o DNA e afetando as células em todas as fases de seu ciclo de crescimento. Isso leva à redução dos níveis circulantes de anticorpos e imunocomplexos. Pode ser usada VO na dose de 1 mg a 2 mg/kg/dia ou por via intravenosa (IV) na dose de 500 mg a 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Sua utilização VO tem sido decrescente, entretanto é cada vez mais utilizada em pulsoterapia, na qual se observa menor incidência de efeitos colaterais. Os parafefeitos mais comumente observados são mielossupressão (particularmente neutropenia), disfunção gonadal (oligospermia e disfunção ovariana), hematúria, alopecia e intolerância gastrointestinal (particularmente náuseas e vômitos).

### Agentes biológicos

Como a AR é uma doença de fisiopatologia complexa em que estão envolvidos fatores genéticos, imunológicos e neuropsicológicos, o seu tratamento tem mudado substancialmente nos últimos anos com o início precoce das DMCDs. Incorporados, nos últimos anos, ao arsenal terapêutico da AR, os agentes biológicos estão indicados para os pacientes que persistem com atividade da doença apesar do tratamento com pelo menos 2 dos esquemas propostos anteriormente, incluindo MTX. Os agentes biológicos devem ser utilizados em associação a uma DMCD, preferencialmente com MTX. Seu custo elevado e a segurança a longo prazo ainda não estabelecida limitam sua utilização de forma mais ampla. Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer dos agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide.<sup>80</sup>

Encontram-se disponíveis comercialmente no Brasil os seguintes agentes modificadores da resposta biológica:

- **Bloqueadores de TNF:** adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe.
- **Depletor de linfócito B:** rituximabe.
- **Bloqueador da coestimulação do linfócito T:** abatacepte.
- **Bloqueador do receptor de IL-6:** tocilizumabe.

**Adalimumabe.** É um anticorpo monoclonal humano anti-TNF-alfa.<sup>81</sup> Administra-se por via SC, 1 vez a cada 2 semanas, na dose de 40 mg. Pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao MTX. O uso combinado com o MTX é seguro e propicia rápido benefício no controle da atividade da doença, em comparação com o uso combinado de placebo e MTX. Quando necessário, pode ser utilizado com outras DMCDs.

**Etanercepte.** É uma proteína de fusão recombinante de receptor solúvel de TNF-alfa, totalmente humana, ligada à porção Fc da IgG1 humana.<sup>82</sup> Liga-se ao TNF em excesso, regulando a cascata inflamatória. Pode ser administrado como monoterapia ou associado ao MTX. É utilizado por via SC, 50 mg 1 vez por semana. A

associação ao MTX se mostra bem tolerada e resulta em benefício adicional em comparação com o uso de MTX isoladamente.

**Infliximabe.** É um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano anti-TNF-alfa. Deve ser administrado na dose de 3 mg/kg IV, seguida da mesma dose na 2ª e 6ª semanas e, a seguir, a cada 8 semanas.<sup>83</sup> Deve, preferencialmente, ser utilizado com MTX (dose ≥ 7,5mg/semana), podendo também ser associado a leflunomida ou azatioprina quando houver contraindicação ao uso de MTX. Caso ocorra falha na resposta ou diminuição da ação, a dose pode ser aumentada ou o período entre as aplicações pode ser diminuído.

**Certolizumabe.** O certolizumabe pegol é um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF humanizado, com alta afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol.<sup>84</sup> É prescrito para aplicação subcutânea na dose de 400 mg a cada 2 semanas, nas semanas 0, 2 e 4, e, após isso, na dose de 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas.

**Golimumabe.** É um anticorpo monoclonal humano anti-TNF. Deve ser administrado mensalmente na dose de 50 mg SC.<sup>85</sup>

**Rituximabe.** Indicado a pacientes com AR em atividade moderada a grave que tiveram falha terapêutica ao agente anti-TNF,<sup>86</sup> é administrado na dose de 1.000 mg em 2 infusões endovenosas (EV) em um intervalo de 15 dias. Na AR, é utilizado preferencialmente em associação ao MTX, podendo ser usado em monoterapia. Os pacientes com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de rituximabe, caso reativem a doença. Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusoriais, que atingem 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% na segunda. Entre os eventos adversos graves foram observadas infecções graves em aproximadamente 2% dos pacientes que utilizaram rituximabe. Embora os estudos até o momento não tenham mostrado aumento da ocorrência de casos de tuberculose, recomenda-se a realização de triagem para infecção latente. Deve-se, também, fazer rastreamento para hepatites B e C.

**Abatacepte.** Age modulando seletivamente os sinais coestimulatórios do CD80 ou CD86-CD28 requeridos para a ativação total das células T, diminuindo, portanto, a resposta imune relacionada com o linfócito T. É indicado para pacientes com AR em atividade moderada a severa que tiveram falha terapêutica com as DMCDs ou com os agentes anti-TNF.<sup>87</sup> Pode ser utilizado associado às DMCDs ou como monoterapia ou apresentar efeitos adversos como reações durante a infusão e infecções das vias aéreas superiores, geralmente de intensidade leve a moderada. É contraindicado durante a gravidez e não deve ser administrado concomitante ao agente anti-TNF, pois essa associação apresenta mais infecções, incluindo as graves. O abatacepte deve ser administrado como infusão EV, durante 30 minutos, na dose de 500 mg aos pacientes com menos de 60 kg; 750 mg àqueles entre 60 kg e 100 kg; e 1.000 mg aos com mais de 100 kg. As doses seguintes devem ser administradas 2 e 4 semanas após a dose inicial e, depois, a cada 4 semanas.

**Tocilizumabe.** É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL-6, inibindo o efeito da IL-6. Pode ser usado em monoterapia, associado ao MTX ou a outras DMCDs.<sup>88</sup> É administrado na dose de 8 mg/kg, IV, a cada 4 semanas. Estudos clínicos têm demonstrado que o tocilizumabe é efetivo em diminuir sinais e sintomas e diminuir a progressão radiográfica da AR nos pacientes que falharam com outras DMCDs.



## CONTRAINDICAÇÕES DOS AGENTES BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos anti-TNF são contraindicados a mulheres grávidas ou lactantes, insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV, na vigência de infecção ativa ou para pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e àqueles com doenças malignas atuais ou passadas (< 10 anos).

Em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, os agentes biológicos devem ser utilizados com cautela, recomendando-se radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD) antes do início da terapêutica.<sup>89</sup> O risco é maior para os pacientes que farão uso de anti-TNF, em especial anticorpos monoclonais.<sup>90</sup> Aqueles que apresentem PPD  $\geq 5$  mm, ou alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia, ou que tiveram contato íntimo com indivíduos com tuberculose ativa, devem fazer tratamento profilático com isoniazida na dose de 5 mg a 10 mg/kg/dia, até a dose máxima de 300 mg/dia, durante 6 meses. Nesses pacientes o agente biológico pode ser introduzido após 1 mês de uso de isoniazida.

É obrigatória a pesquisa de hepatites virais B e C, além de HIV, antes do uso do agente biológico, devendo ser evitado na presença dessas infecções virais. O agente biológico pode ser utilizado em associação ao tratamento antiviral em casos excepcionais de hepatite C.

Ainda existe uma grande controvérsia no uso dos agentes biológicos nos pacientes com antecedentes de doenças malignas. A indicação do medicamento vai depender do tipo de doença que o paciente apresentou. Aos casos de doença maligna sólida ou câncer de pele não melanoma (carcinoma epidermoide ou escamocelular), recomenda-se qualquer um dos agentes biológicos se o tratamento ocorreu há mais de 5 anos. Caso o paciente tenha sido tratado há menos de 5 anos, o rituximabe é o biológico recomendado. Aos pacientes que tiveram melanoma de pele ou doença linfoproliferativa, previamente tratados, o rituximabe também é o biológico recomendado para o tratamento da AR.<sup>91</sup>

## ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Apesar do desenvolvimento de terapias inovadoras para a AR que vêm revolucionando o tratamento, ainda existem diversas dúvidas no que se pode considerar a melhor conduta durante as várias fases evolutivas dessa doença. É muito importante que o diagnóstico seja realizado nas fases iniciais da doença para introduzir o tratamento o mais rápido possível para que seja eficaz, evitando deformidades articulares com consequente incapacidade física. As DMCDs devem ser indicadas ao paciente a partir da definição do diagnóstico. Podem-se utilizar também os AINHS e os corticoides. Existem evidências de que o corticoide também participa da modificação do curso da doença, sendo que a prednisona ou a prednisolona devem ser utilizadas em baixas doses ( $\leq 15$  mg/dia). A estratégia terapêutica pode produzir melhores desfechos clínicos, com menos

alterações radiológicas, e melhor capacidade funcional quando em comparação com tratamentos convencionais.<sup>92</sup> É importante, no tratamento, a avaliação periódica dos pacientes por meio dos ICADs, para que se possam aumentar as doses, trocar ou associar os medicamentos, evitando, com isso, a demora na mudança no tratamento quando se utilizam parâmetros subjetivos de avaliação.<sup>1</sup>

As DMCDs sintéticas são as drogas consideradas de primeira linha e o MTX deve ser a DMCD de primeira escolha. Sulfassalazina ou leflunomida podem ser utilizadas em caso de contraindicação ao MTX ou na sua falha. Quando não ocorre resposta adequada ao MTX com dose máxima, ou devido a eventos adversos, deve-se utilizar outra DMCD em monoterapia ou em combinação. Do ponto de vista prático, a associação de DMCD deveria ser a escolha, pois se evita perda de tempo com trocas que podem ser ineficazes. Quando se associa e o paciente melhora, pode-se gradativamente diminuir até a suspensão do MTX, ficando o paciente em monoterapia posteriormente. Caso não melhore com a associação, já se pode partir para a utilização das DMCDs biológicas ou trocar por outras DMCDs sintéticas. Nessa situação a associação da leflunomida com MTX é uma estratégia interessante, uma vez que pode evitar, ou ao menos adiar, a necessidade de uso de biológico, sendo, portanto, considerada uma estratégia custo-efetiva. Para definir ausência de resposta às DMCDs de primeira linha deve-se aguardar um período de 6 meses. Analisando esse período, é importante ressaltar que alguns pacientes não apresentam resposta à introdução de determinadas DMCDs e essa espera pode não ser adequada.

As DMCDs biológicas são consideradas de segunda linha e devem ser indicadas após a utilização de pelo menos 2 dos esquemas propostos na primeira linha de tratamento.<sup>93,94</sup> Os anti-TNFs são a primeira opção no Brasil entre os biológicos, entretanto outras drogas, como o abatacepte e o tocilizumabe, podem ser prescritas.<sup>66</sup>

O uso das DMCDs biológicas como primeira linha não está indicada, pois não há evidências de custo-efetividade dessa indicação no Brasil. Deve-se lembrar dos trabalhos que demonstram que o mais importante no tratamento da AR é a estratégia terapêutica, com avaliações frequentes da atividade da doença por meio dos ICADs, levando a mudanças nas doses e na troca das drogas.

É considerada de terceira linha a DMCD biológica utilizada após a falha do tratamento biológico inicial. Podem-se utilizar outro anti-TNF, abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe.<sup>95</sup> A escolha da droga fica a critério médico. É importante ressaltar que se deve ter um período de 3 a 6 meses para realizar a troca de esquema terapêutico.

A Figura 21.17 mostra o fluxograma para o tratamento medicamentoso da AR de maneira resumida e de fácil acompanhamento na prática diária de consultório. Nos casos em que se obtém remissão, as drogas podem ser retiradas, gradativamente, com exceção das DMCDs sintéticas, que podem ser retiradas, com cautela, se a remissão se mantiver. É importante comentar essa retirada gradativa, com manutenção da DMCD sintética, pois manter o paciente sem medicamento após a remissão é correr um risco de rápido retorno da atividade da doença, além do menor custo de manutenção em relação aos biológicos.



## TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO

Essa técnica vem sendo utilizada em alguns estudos com grupos de pacientes com doença autoimune grave, incluindo aqueles com AR que não são responsivos a terapias convencionais. Utilizam-se altas doses de ciclofosfamida com posterior infusão de células-tronco. Observa-se uma redução de linfócitos T e células B. O sistema imune parece ser reajustado e os pacientes respondem bem, porém podem apresentar recidivas, com possibilidade de virem a responder a fármacos a que não respondiam anteriormente. Esses estudos ainda são experimentais e é importante levar em conta os riscos que esse procedimento pode acarretar.

## PREVENÇÃO DAS DEFORMIDADES ARTICULARES E TENDINOSAS

Além das medidas já relatadas, como o uso de órteses, são indicadas, de acordo com as necessidades, medidas fisioterápicas, das quais a melhor é a cinesioterapia. A função dos exercícios é preservar a mobilidade articular, o comprimento e o tônus dos músculos, prevenindo e corrigindo as atrofia muscular, podendo ser precedidos de termoterapia superficial ou profunda, de acordo com as articulações envolvidas, como medida de relaxamento muscular. Em sinovite ativa, principalmente, pode-se usar a crioterapia.

## CORREÇÃO DE DEFORMIDADES ARTICULARES E TENDINOSAS

No caso de alterações articulares graves e que não respondem a tratamentos conservadores, é indicada a cirurgia ortopédica (sinovectomia, osteotomia, artrodese e artroplastia), mas essa decisão terapêutica, em benefício do paciente, deve ser tomada em conjunto e da forma mais honesta, envolvendo o reumatologista, o ortopedista e o fisioterapeuta.

## OBSERVAÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO A COMPLICAÇÕES EXTRA-ARTICULARES, FENÔMENOS DE IATROGENISMO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES

Entre os fenômenos de iatrogenese vale ressaltar as interações medicamentosas. Assim, pacientes em uso de MTX não devem fazer uso concomitante de salicilatos e fenilbutazona, pelo risco de elevação na concentração plasmática do MTX. A indometacina inibe o efeito hipotensor dos betabloqueadores, do prazosin, da hidralazina e do captopril. A leflunomida e os AINHs potencializam a ação dos anticoagulantes.

Finalmente, convém ser prudente no manejo de novas drogas no tratamento da AR, buscando perfeito entendimento das propriedades terapêuticas e também dos parâmetros em estudos controlados antes de usá-los isoladamente e em ambientes nos quais a pesquisa não é prioridade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011; 51(3):199-219.
2. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1997; 27(2):123-40.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4(3):130-6.
4. Cardiel MH et al. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun; 45(Suppl 2):ii7-22.
5. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1993; 33:169-73.
6. Senna ER, De Barros AL, Silva EO et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004; 31(3): 594-7.
7. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002; 4(Suppl 3):S265-72.
8. Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. Londres: BMJ Group; 2012.
9. Cardiel MH, Pons-Estel BA, Sacnun MP et al. Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: The GLADAR experience. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(7):327-35.
10. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: What to expect from Latin America? *Biomedica*. 2006; 26(4):562-84.
11. Schoels M, Wong J, Scott DL et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):995-1003.
12. Yelin EH. Musculoskeletal conditions and employment. *Arthritis Care Res*. 1995; 8(4):311-7.
13. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008; 11(5):869-77.
14. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008; 121(10 Suppl 1):S3-8.
15. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997; 24(3):445-51.
16. Myasoedova E, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: A step forward. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(3):342-7.
17. de Vries RR, van der Woude D, Houwing JJ, Toes RE. Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning of the end? *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(Suppl 1):i51-4.
18. Bertolo MB, Costallat LTL, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e prognóstico da artrite reumatoide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol*. 2001; 41(3):151-6.
19. Usnayo MJG, Andrade LEC, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GMF, Bendet I et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Rev Bras. Reumatol*. 2011; 51(5):474-83.
20. Feitsma AL, Worthington J, van der Helm-van Mil AH et al. Protective effect of noninherited maternal HLA-DR antigens on rheumatoid arthritis development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(50):19966-70.
21. Klein K, Ospelt C, Gay S. Epigenetic contributions in the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(6):227.



22. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(5):732-5.
23. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296.
24. Trouw LA, Huizinga TW, Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis: different antigens: common principles. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(Suppl 2):ii132-6.
25. Pieringer H, Studnicka-Benke A. What is causing my arthritis, doctor? A glimpse beyond the usual suspects in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *QJM.* Mar 2013; 106(3):219-28.
26. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010; 376(9746):1094-108.
27. Brasington Jr. RD. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011.
28. Carvalho MAP, Bértolo MB, Pinto MRC. Artrite Reumatóide. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. *Reumatologia: Diagnóstico e tratamento.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
29. Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26(4):477-87.
30. Russell AS, Devani A, Maksymowych WP. The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33(7):1240-2.
31. Turesson C, Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011.
32. Galarza-Delgado DA, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA, Góngora-Rivera F, Muñoz-De Hoyos JL et al. Carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid nodules. *Reumatol Clin.* 2013; 9(3):136-41.
33. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008; 121(10 Suppl 1):S9-14.
34. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(9):1776-85.
35. Olson AL, Brown KK, Fischer A. Connective tissue disease-associated lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012; 32(4):513-36.
36. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47:180-7.
37. van der Heijde DM. Assessment of radiographs in longitudinal observational studies. *J Rheumatol Suppl.* 2004; 69:46-7.
38. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996; 10(3):435-53.
39. Arend CF. Ultrassonografia em portadores de artrite reumatoide: O que o reumatologista clínico deve saber. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(1):88-100.
40. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2128-31.
41. Ostendorf B, Scherer A, Mödder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(7):2094-102.
42. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis: MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10):1789-95.
43. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003; 30(6):1385-6.
44. Tavares Jr WC, Rolim R, Kakehasi AM. Imagens de ressonância magnética na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(6):629-641.
45. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(Suppl 1):i3-7.
46. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3):315-24.
47. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2569-81.
48. Bruce IN. Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011.
49. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. RS3PE syndrome: an overview. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18(4 Suppl 20):S53-5.
50. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(1):44-8.
51. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2):328-46.
52. Gossec L, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(6):675-80.
53. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(6):729-40.
54. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(10):1360-4.
55. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; 1:20.
56. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, Stamm TA, Sharp JT. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):1058-64.
57. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9430):263-9.
58. Jacobs JW. The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(Suppl 73):S39-43.
59. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(Suppl 39):S93-9.
60. Pinheiro GRC. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide – Por que e como empregá-los. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47:362-5.
61. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32(5):531-7.
62. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl 39):S100-8.
63. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24(10):1308-15.



64. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3):404-13.
65. Abbourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac'hmeur R, Haijaj-Hassouni N, Ingels A et al. Long term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009; 76(6):648-53.
66. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(2):135-74.
67. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(11):1898-906.
68. Klarenbeek, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2010; 341:c942.
69. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; 136(1):1-12.
70. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(5 Suppl 61):S21-3.
71. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug– an introduction. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(5 Suppl 61):S1-2.
72. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4:CD000959.
73. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell O. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2:CD000958.
74. O'DELL JR. Triple therapy with methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 1998; 24(3):465-77.
75. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Frericich. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:495-505.
76. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002; 137(9):726-33.
77. Tugwell P, Bombardier C, Gent M et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1990; 335:1051-5.
78. Clark P, Tugwell P, Bennett K, Bombardier C. Meta-analysis of injectable gold in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989; 16:442-7.
79. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4:CD001461.
80. Hoccheberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(suppl 2):ii13-6.
81. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1):26-37.
82. Kekow J, Moorts RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(1):222-5.
83. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomized phase III trial. ATTRACT Study Group, *Lancet.* 1999; 354:1932-9.
84. Keystone E, Heijde DV, Mason D, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3319-29.
85. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): Double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009; 18(9685):2010-21.
86. Chohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Reflex trial group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2793-806.
87. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Krener J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005; 353:1114-23.
88. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: Results from a 24 week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-23.
89. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes em tuberculose da SBPT. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(10):1018-48.
90. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor therapy: The three year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):1884-94.
91. Daikh DI, St.Clair W. Updated recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis: Another step on a long road. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(5):648-51.
92. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedvel FC, Boumpas DT et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:638-43.
93. Smolen JS, Landewe S, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):964-75.
94. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of Disease-Modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2012; 64(5):625-39.
95. Villeneuve E, Haraoui B. Switching between TNF-alfa inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol.* 2006; 4:2-8.



# Síndrome de Sjögren

Valéria Valim

Érica Vieira Serrano

Leandro Tanure

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) pode ser definida como uma doença inflamatória crônica, autoimune, de evolução lenta e progressiva, caracterizada por um infiltrado linfocitário que acomete o epitélio de glândulas exócrinas, principalmente as salivares e lacrimais, que leva a uma diminuição da produção de lágrima e saliva. Além das manifestações glandulares, apresenta manifestações extraglandulares que permitem classificá-la como uma doença sistêmica.

É a segunda doença reumática autoimune mais frequente. A prevalência varia de 0,1% a 0,4% da população geral, podendo chegar a 3,5% em indivíduos acima de 70 anos.<sup>1-5</sup> No Brasil, a prevalência encontrada foi 0,17% (Tabela 22.1).<sup>6</sup> Além de ser uma doença prevalente, tem impacto sobre a qualidade de vida, nos aspectos físicos e psíquicos.<sup>7</sup> Acomete principalmente mulheres, numa proporção de 9:1, entre a 5ª e 6ª décadas de vida, com distribuição universal (Tabela 22.2).<sup>8-12</sup>

A Síndrome de Sjögren pode ocorrer isoladamente (Síndrome de Sjögren primária) ou em associação a outras doenças autoimunes como a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, tireoidite de Hashimoto, cirrose biliar primária e hepatite autoimune. As

mais frequentemente associadas são o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide em cerca de 15% dos pacientes, podendo chegar a 30% em algumas amostras. Dentre as comorbidades mais frequentes estão a fibromialgia em 20% a 50%, diabetes *mellitus* em 27%, dislipidemia em 22%, hipotireoidismo em 20% e tireoidite de Hashimoto em 7%.<sup>13-17</sup>

Há 2 perfis de manifestações clínicas: sintomas “benignos” como secura, fadiga e dor, mas com elevado impacto sobre qualidade de vida; e outros sintomas mais graves acometendo órgãos-alvo e que se associam a um aumento da morbidade e mortalidade, com alto risco de desenvolvimento de linfoma.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GLANDULARES

O acometimento glandular leva a manifestações clínicas de secura oral (xerostomia) e ocular (xeroftalmia). A saliva protege os dentes e partes moles, auxilia na mastigação, na deglutição e na fala. Além da proteção mecânica, também oferece barreira imunológica. Por isso, na hipossalivação ocorre aumento e alteração da flora bacteriana, favorecendo além da cárie, o aparecimento de candidíase, que pode ser resistente ao tratamento. Pacientes com xerostomia podem se queixar de sensação de secura oral,

**TABELA 22.1** Prevalência da síndrome de Sjögren em diferentes países e amostras, de acordo com o critério Americano-Europeu (2002)<sup>1-6</sup>

Autor	País	População	Amostrabilidade	Prevalência (%)
Bowman, 2004	Noruega	Mulheres: 2.294	35-74	0,1 a 0,4
Sanchez-Guerrero, 2005	México	Pacientes ambulatoriais	300	2,5
Kabasakal, 2006	Turquia	Mulheres adultas		0,72
Haugen, 2008	Noruega	Adultos: 18.592 Idosos: 3.346	40 a 44 71 a 74	0,22 3,39
Birlik, 2008	Turquia	Geral: 2.835	> 20 anos	0,21
Valim, 2013	Brasil	Geral: 1.205	18 a 65	0,17



**TABELA 22.2** Características clínicas e epidemiológicas em diferentes países<sup>13-17</sup>

País	Brasil	Portugal	Itália	Holanda	Espanha	Multicêntrico
Autores	Valim <i>et al.</i>	Munoz <i>et al.</i>	Baldini <i>et al.</i>	Risselada <i>et al.</i>	Carrasco <i>et al.</i>	Shiboski <i>et al.</i>
Amostra	94	74	1.115	195	400	1.618
Idade (anos)	51	58	52	47	53	54
Mulheres (%)	91,9	97,3	95,7	93	93	93
Tempo diagnóstico (anos)	2,9	10,3	5,8	7,6	6,2	–
Secura objetiva (%)	85	100	92	80	95	82
Biópsia glandular compatível (%)	86	98	82	98	74	66
Anti-Ro (%)	35	32	68	77	40	37
Anti-La (%)	31	31	37	51	26	24
Manifestações sistêmicas (%)	56,4	74,3	42	–	–	78
Manifestações sistêmicas mais frequentes	Articular Hemato Neuropatia periférica	Hemato Articular Neuropatia periférica	Hemato Articular Cutâneo	Hemato Articular Cutâneo Pulmonar	Articular Cutâneo Tireoidite Pulmonar	Renal Hemato Endócrino

aparecimento ou rápida progressão de cáries, disfagia de transferência e condução, diminuição do paladar, sensação de queimação em mucosa oral e halitose. A mucosa pode apresentar-se mais fina, avermelhada, dolorosa e com hipersensibilidade a alimentos picantes e ácidos. É comum também haver secura de vias aéreas e faringe.

A lágrima possui função metabólica de nutrir e levar oxigênio para a conjuntiva e córnea avascular; função óptica ao formar uma superfície lisa e transparente auxiliando na refração da luz; função de proteção eliminando partículas que podem causar irritação ou inflamação; função antimicrobiana, cicatrizante e lubrificante. A integridade da função lacrimal depende das glândulas lacrimais, das pálpebras e da superfície ocular (córnea, conjuntiva, glândulas meibomianas). O filme lacrimal é um gel contendo mucina hidratada recoberta por fina camada de lipídeos que dá estabilidade ao filme e evita a evaporação da camada aquosa. A lágrima no olho seco por deficiência de produção, como acontece na SS, é hiperosmolar e por isto estimula a cascata da inflamação na superfície ocular. Pacientes com xerofthalmia podem apresentar prurido, hiperemia, irritação, sensação de corpo estranho, sensação de secura, lacrimejamento (reflexo, em fase mais inicial), embaçamento visual e diminuição da acuidade. A irritação crônica e a destruição do epitélio conjuntival bulbar e corneano caracterizam a ceratoconjuntivite seca.

A secura pode ocorrer em outros sistemas ou órgãos, como respiratório, genitourinário e pele. A hipofunção de glândulas mucosas do trato respiratório superior e inferior ocasiona secura nasal, orofaríngea e traqueal (xerotraqueia), com tosse seca persistente. A secura genital é representada pela vaginite seca, com irritação, prurido e dor durante relação sexual (dispareunia). Diminuição das secreções das glândulas exócrinas da pele leva à pele seca (xerodermia) em 50% dos pacientes, podendo haver prurido cutâneo.<sup>18</sup>

## MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Mais da metade dos pacientes apresentam manifestação sistêmica em algum momento e cerca de 30% estão com atividade da doença presente, incluindo sintomas constitucionais inespecíficos como fadiga, febre, perda de apetite e de peso; ou envolvendo sistemas específicos como articulações, pele, nervo periférico, rins, músculos, sistema nervoso central, digestório, respiratório e linfo-hematopoiético (Tabela 22.3). Nessas sistemas e órgãos-alvo, diversas manifestações clínicas podem surgir, tais como: artralgias, artrites, vasculite cutânea, púrpuras, úlceras cutâneas, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica e central, vasculite do sistema nervoso, glomerulopatia, acidose tubular renal, insuficiência renal, miopatia autoimune, atrofia gástrica, pancreatite autoimune, derrame pleural, doença pulmonar intersticial, pseudolinfoma, alveolite linfocítica, leucopenia, anemia hemolítica, plaquetopenia, linfonodomegalias, linfoma, dentre outros.<sup>19</sup>

As manifestações cutâneas mais frequentes são Raynaud (30%), púrpura e vasculite urticariforme. A púrpura é mais frequente em membros inferiores e está associada aos casos com acentuada hipergamaglobulinemia e altos níveis de fator reumatoide. A presença de *rash* malar e fotossensibilidade são menos frequentes que no lúpus (18%).

Os sintomas musculoesqueléticos mais frequentes são mialgia e fadiga, que acometem 50% dos pacientes. Um percentual muito menor apresenta miopatia inflamatória (2,5%-10%). A doença articular é comum na SS primária e é tipicamente uma poliartrite ou poliartralgia inflamatória em 30% a 50% dos pacientes, podendo ser simétrica ou assimétrica. A artropatia é caracteristicamente não deformante, e o aparecimento de erosões sugere diagnóstico diferencial ou associação com artrite reumatoide.



**TABELA 22.3** Manifestações sistêmicas na síndrome de Sjögren

Órgão/sistema	Manifestações sistêmicas
Pele	Púrpura Vasculite cutânea (urticária, úlcera digital, eritema multiforme, nódulos) Síndrome de Sweet Raynaud Fotossensibilidade
Pulmão	Doença pulmonar intersticial linfocítica e fibrose Pseudolinfoma Alveolite linfocítica
Gastrointestinal	Disfagia e dismotilidade esofágica Dispepsia Acloridria e anemia perniciosa Cirrose biliar primária Fibrose do trato portal Malabsorção
Sistema nervoso periférico	Polineuropatia Neuropatia do II, III, IV, V, VII, VIII Neuropatia autonômica
Sistema nervoso central	Medula (mielite transversa ou mielopatia progressiva) Lesão central focal (déficit, convulsão, síndrome cerebelar) Lesões difusas (encefalopatia, meningite asséptica, distúrbio psiquiátrico, demência, esclerose múltipla similar)
Musculoesquelético	Miosite Artrite e artralgia Fadiga
Rins	Acidose tubular renal Diabetes insípido nefrogênico Glomerulonefrite
Hematológico	Citopenias Anemia hemolítica Linfoma

Os pacientes têm envolvimento pulmonar insidioso. A tomografia pulmonar de alta resolução pode mostrar, em até 30% dos casos, pacientes com SS e doença pulmonar subclínica. Quando manifesto, traduz-se habitualmente por tosse seca, que pode ser devida à xerotraqueia e ao acometimento de vias aéreas. Outras complicações incluem alveolite linfocítica, pneumonite intersticial linfocítica e fibrose pulmonar. Nos casos de intensa proliferação linfocítica, costuma haver infiltrado linfocítico intersticial que pode evoluir para pseudolinfoma e linfoma.

Pacientes com SS podem ter envolvimento em qualquer segmento do trato gastrointestinal. A frequência de dismotilidade esofágica varia de 36% a 90%. Pode-se observar síndrome de má absorção devido a infiltrado linfocítico do jejuno, disfagia, hepatite e pancreatite. Em 7% dos pacientes com SS primária pode-se observar envolvimento hepático com anticorpo antimitocôndria positivo com enzimas hepáticas canaliculares elevadas e achados histológicos semelhantes aos da cirrose biliar primária. É possível considerar que representem formas associadas à SS.

Em função de infiltrado linfocítico do interstício renal, alguns pacientes com SS podem apresentar acidose tubular renal

distal, com prejuízo na capacidade de acidificação tubular e hipercalcúria, e, mais raramente, defeitos no túbulo proximal. A histopatologia revela infiltrado linfocítico tubulointersticial com fibrose intersticial e atrofia tubular. Como consequência à acidose tubular renal, pacientes podem, mais raramente, apresentar um quadro de paralisia periódica hipocalêmica, que deve ser diferenciado de miopatias inflamatórias. A presença de hematúria e proteinúria em pacientes com SS faz suspeitar de lesão glomerular, que deve ser diferenciada das glomerulonefrites lúpicas. Esses quadros são mais graves e podem evoluir para insuficiência renal. O acometimento tubular é mais frequente que o glomerular.

A doença neurológica está entre as manifestações sistêmicas mais comuns da SS e pode afetar tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. Neuropatia periférica pode ser vista em até 30% dos pacientes com SS primária.<sup>20</sup> Predomina o padrão axonal sensorial, mas pode ocorrer padrão axonal sensitivo-motor, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP), gangliopatia com ataxia, e é devida a alterações na microvasculatura endoneural com ou sem vasculite crioglobulinêmica. Também pode ocorrer acometimento de par craniano, sendo os mais comuns o trigêmeo e o óptico. Pode ocorrer perda auditiva neurosensorial. Em relação ao sistema nervoso central, ocorrem lesões que podem assemelhar-se à esclerose múltipla, além de vasculite, meningoencefalite, mielite transversa, que podem manifestar-se como rebaixamento do nível de consciência, déficit sensorial e motor, disfunção cognitiva, convulsões e paraparesia.

As manifestações hematológicas, assim como no lúpus sistêmico, se caracterizam por citopenias e anemia hemolítica. Também podem ocorrer anemia normocrômica e normocítica da doença crônica e anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 associada à atrofia de mucosa gástrica.

Laboratorialmente estes pacientes podem apresentar provas inflamatórias elevadas, hipergamaglobulinemia, deficiência de complemento e elevação de imunoglobulinas.

Estudo recente de metanálise mostrou que pacientes com SS possuem risco aumentado para neoplasias em geral, especialmente câncer de tireoide, mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin (LNH).<sup>21</sup> Pacientes com SS possuem um risco relativo de 9 a 44 vezes maior de desenvolver linfoma, quando comparados com a população geral. Esta complicação ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com SS.<sup>22,23</sup> O espectro linfoproliferativo varia desde um acúmulo intraglandular de células linfoides, passando por proliferação extraglandular (pulmões, linfonodos, baço, fígado e rins) e culmina com doença linfoproliferativa francamente maligna. A presença de púrpura, crioglobulinemia, aumento persistente de parótida, complemento baixo, infiltrado inflamatório exuberante e presença de centros germinativos em biópsia de glândula salivar menor são fatores de risco para transformação para linfoma.

## ETIOFISIOPATOGENESE

Há susceptibilidade genética para o desenvolvimento da SS, pois observa-se maior agregação familiar. Familiares de indivíduos com SS tem maior frequência de SS e de outras doenças autoimunes.



A SS está associada ao antígeno leucocitário humano B8 (HLA-B8), HLA-Dw3 e HLA-DR3. Outros genes não HLA também estão relacionados ao maior risco de desenvolvimento da SS, particularmente aqueles que determinam a resposta INF tipo-I, como o *interferon release fator-5* (IRF-5) e o *signal transducer and activators of transcription-4* (STAT-4). O envolvimento de genes relacionados à maior resposta tipo I do IFN indica que não apenas a imunidade adquirida, mas também a imunidade inata estão envolvidas no desenvolvimento da SS.<sup>24</sup>

Vários agentes infecciosos podem desencadear SS em indivíduos geneticamente predispostos, tais como: o vírus Epstein-Barr, o coxsackievírus, o citomegalovírus, retrovírus como o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), o herpesvírus humano tipo 6 (HHV6) e tipo 8 (HHV8). Estes vírus podem permanecer na glândula salivar induzindo baixa citólise e infecção viral não citolítica. A persistência de material genético viral dentro das células epiteliais pode iniciar uma resposta imune aberrante.<sup>25,26</sup>

Uma forte predominância de mulheres no período menopausal sugere a importância de fatores predisponentes hormonais. Nas glândulas salivares há receptores de estrogênio que, quando ativados, diminuem o recrutamento de LT e previne morte celular, conforme evidenciado em estudos com ratos.

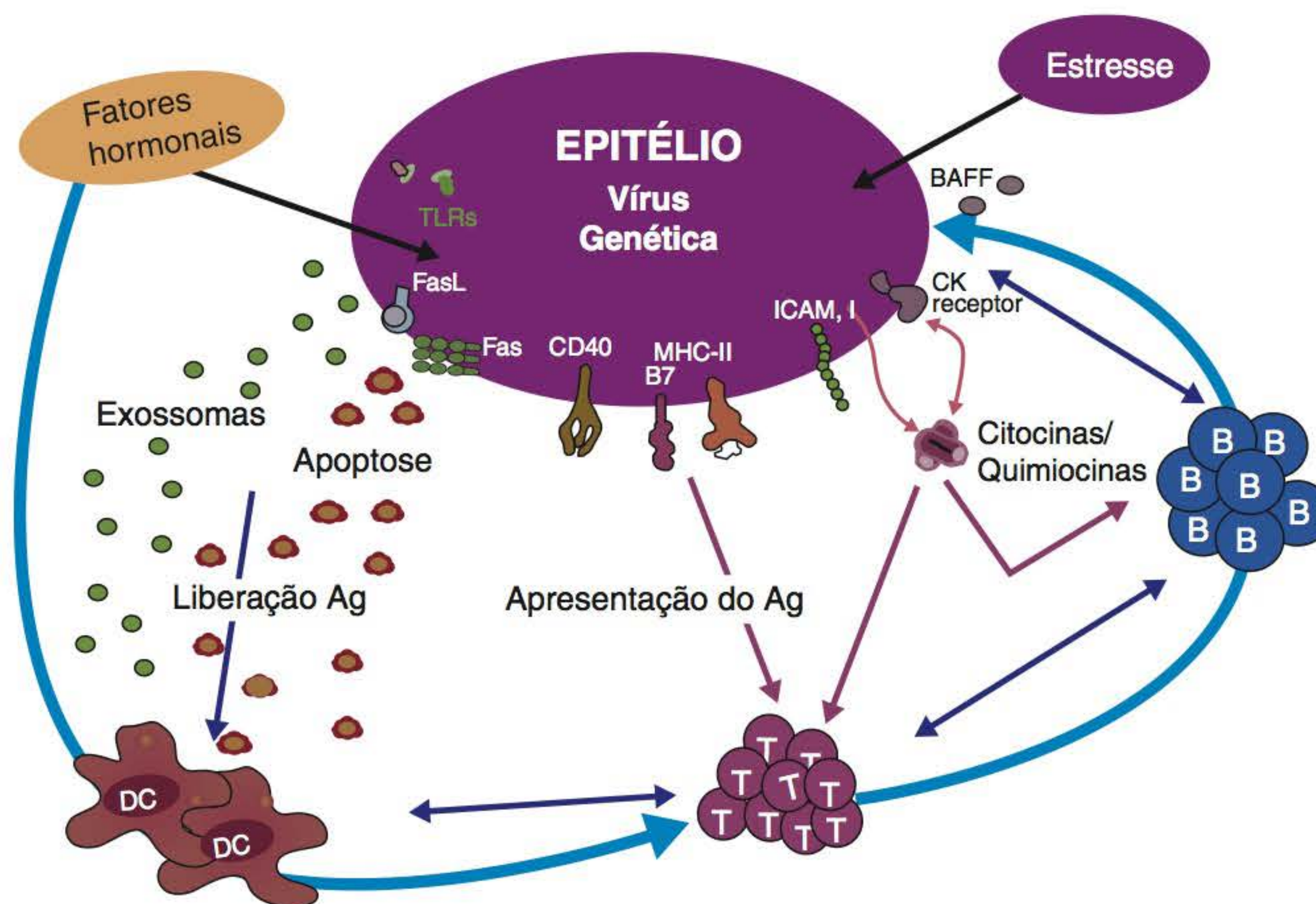
A SS parece ser desencadeada por fatores ambientais como infecção viral ou hipoestrogenismo, que causam apoptose celular e ativam as células epiteliais das glândulas salivares, as quais passam a expressar molécula MHC II. Como consequência em

pacientes geneticamente susceptíveis, as células dendríticas são ativadas e passam a produzir citocinas inflamatórias, incluindo o INF- $\alpha$ , o qual estimula a produção de fator de ativação de células B (BAFF), que, junto com a apresentação de autoantígenos das células epiteliais, estimulam a resposta imune adaptativa. O BAFF tem papel importante na maturação e diferenciação dessas células na SS, permitindo um mecanismo de escape da apoptose pelas células B autoreativas. Tem sido observado um aumento da expressão de BAFF em glândulas salivares, aumento de seus níveis circulantes e correlação com aumento dos títulos de autoanticorpos em pacientes com SS.

A célula epitelial é iniciadora e perpetuadora da resposta imune e inflamatória local e sistêmica. Células epiteliais glandulares de pacientes com SS possuem expressão aumentada de mRNA, expressam moléculas de adesão, MHC classe II, antígeno HLA-DR, receptores *toll-like* e moléculas B7, o que corrobora a função dessas células no processo inflamatório, na coestimulação de células T, na organização do foco linfocítico e na perpetuação da doença.<sup>25,26</sup>

## AUTOANTICORPOS

Os anticorpos característicos da SS são o Anti-SS-B/La (encontrado em cerca de 15%-40%) e anti-SS-A/Ro, em cerca de 30%-60% dos casos de SS primária. Esses autoanticorpos, embora sejam marcadores de doença, não são específicos da SS,



**FIGURA 22.1** Modelo hipotético para a patogênese da SS, enfatizando o papel central da célula epitelial. Em indivíduos geneticamente predispostos, fatores hormonais e ambientais resultam na perda do equilíbrio da resposta autoimune. As células epiteliais são ativadas e passam a recrutar, ativar e promover diferenciação das células imunes. Estas células passam a produzir citocinas que retroativam as células epiteliais alimentando um ciclo vicioso de ativação. As células epiteliais produzem exossomos e vesículas das células apoptóticas contendo autoantígenos. Estas vesículas podem ser capturadas pelas células apresentadoras de antígenos, em especial as células dendríticas, promovendo ativação da resposta imune específica. A ativação de células dendríticas induz a produção de INF- $\alpha$ , que estimula a produção de BAFF, que, junto com as células apresentadoras de antígeno (Ag), estimulam o sistema imune adaptativo. Adaptada do livro Sjögren's Syndrome.<sup>26</sup>



pois podem ser encontrados em pacientes com LES sem nenhuma evidência de síndrome seca. Ainda assim, os anticorpos anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La têm especificidade e sensibilidade moderadas, apresentando utilidade na definição diagnóstica da enfermidade em conjunto com outros critérios.

O complexo SS-A/Ro contém pelo menos 2 proteínas, SS-A/Ro 60 kDa e SS-A/Ro 52 kDa, associadas a pequenos RNAs citoplasmáticos. Os anticorpos anti-SS-A/Ro frequentemente são os únicos autoanticorpos presentes. Os anticorpos anti-SS-B/La, quando presentes, estão quase sempre associados à presença de anti-SS-A/Ro. A questão da especificidade da associação dos anticorpos anti-SS-A/Ro 52kDa e SS-A/Ro 60 kDa com a SS ainda é um ponto de controvérsia. Alguns estudos demonstram que a maioria dos pacientes lúpicos e com SS primária apresenta ambos os anticorpos, anti-SS-A/Ro 52 kDa e 60 kDa. Entretanto, a presença de anticorpos contra o antígeno de 52 kDa, sem a presença concomitante de anticorpos anti-SS-A/Ro 60 kDa, foi vista apenas em pacientes com SS, enquanto anticorpos anti-SS-A/Ro 60 kDa, sem a presença de anticorpos contra o antígeno SS-A/Ro 52 kDa, foi encontrada apenas em pacientes com LES. Esses resultados indicam uma associação do anticorpo anti-SS-A/Ro 52 kDa com SS primária e do anticorpo anti-SS-A/Ro 60 kDa com LES.<sup>27</sup> A presença dos anticorpos anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La coincide com uma alta frequência de manifestações extraglandulares. Nos pacientes com SS, o anticorpo anti-SS-A/Ro é detectado com maior frequência em soros de pacientes com doença de início em idade mais precoce, envolvimento da parótida ou de glândulas salivares maiores e intensa infiltração linfocitária das glândulas salivares menores. A presença dos autoanticorpos anti-SS-A/Ro também se relaciona à presença de manifestações extraglandulares como linfadenopatia, esplenomegalia e vasculites. Esses anticorpos podem ser rastreados pelo fator antinúcleo (FAN). Entretanto, sua identificação definitiva deve ser feita por imunodifusão, contraímunoeletroforese, Westernblotting, imunoprecipitação ou ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA).

Em contraste, o FR (presente entre 30% e 50%) e o FAN (em 80% dos casos) não são específicos o suficiente para diferenciar a SS de outras doenças do tecido conjuntivo. Mas, quando presentes simultaneamente, deve-se suspeitar de SS. Por isso, quando associados, foram propostos como um critério pelo ACR 2012.<sup>28</sup>

O padrão mais comum de FAN é o pontilhado fino pela presença de anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La, mas pela presença de outros autoanticorpos não órgão-específicos, como anti-p80-coilina, anti-NuMA-1 e anti-Golgi, outros padrões nucleares e citoplasmáticos podem ser encontrados.

Outros anticorpos característicos e até específicos de outras doenças reumáticas autoimunes podem ser encontrados na SS primária, como antifosfolípides (20%), anticentrômero (10%), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (12%), ACA (8%), anti-CCP (6,6%), anti-DNA (4,7%), anti-RNP (4,3%), anti-Scl 70 (2,2%) e anti-Sm (1,7%).

Alguns anticorpos órgão-específicos, embora não sejam os mais frequentes, podem ocorrer nas formas primárias e secundárias da doença. Anticorpos antitireoglobulina, antimicrosomo tireoideano e antimitocôndria ocorrem mais na SS primária; antiepitélios da glândula salivar são mais comuns nas formas

secundárias; anticélula parietal gástrica, antímúsculo liso e anti-hemácia são igualmente frequentes em ambas as formas.

Os anticorpos anti-M3R (receptores muscarínicos de acetilcolina tipo 3) foram descritos na última década e têm gerado muito interesse e também controvérsia. Parecem ter importância na redução da secreção salivar na SS. A frequência relatada é variável, a depender da amostra e da metodologia usada, variando de 90% até indetectável, e, por isso, não está estabelecido se realmente tem utilidade diagnóstica.

## ANÁLISE HISTOLÓGICA

A análise histopatológica das glândulas salivares menores submucosas do lábio inferior é uma importante ferramenta de diagnóstico da SS, pois são de fácil acesso e refletem o processo patológico das glândulas principais.

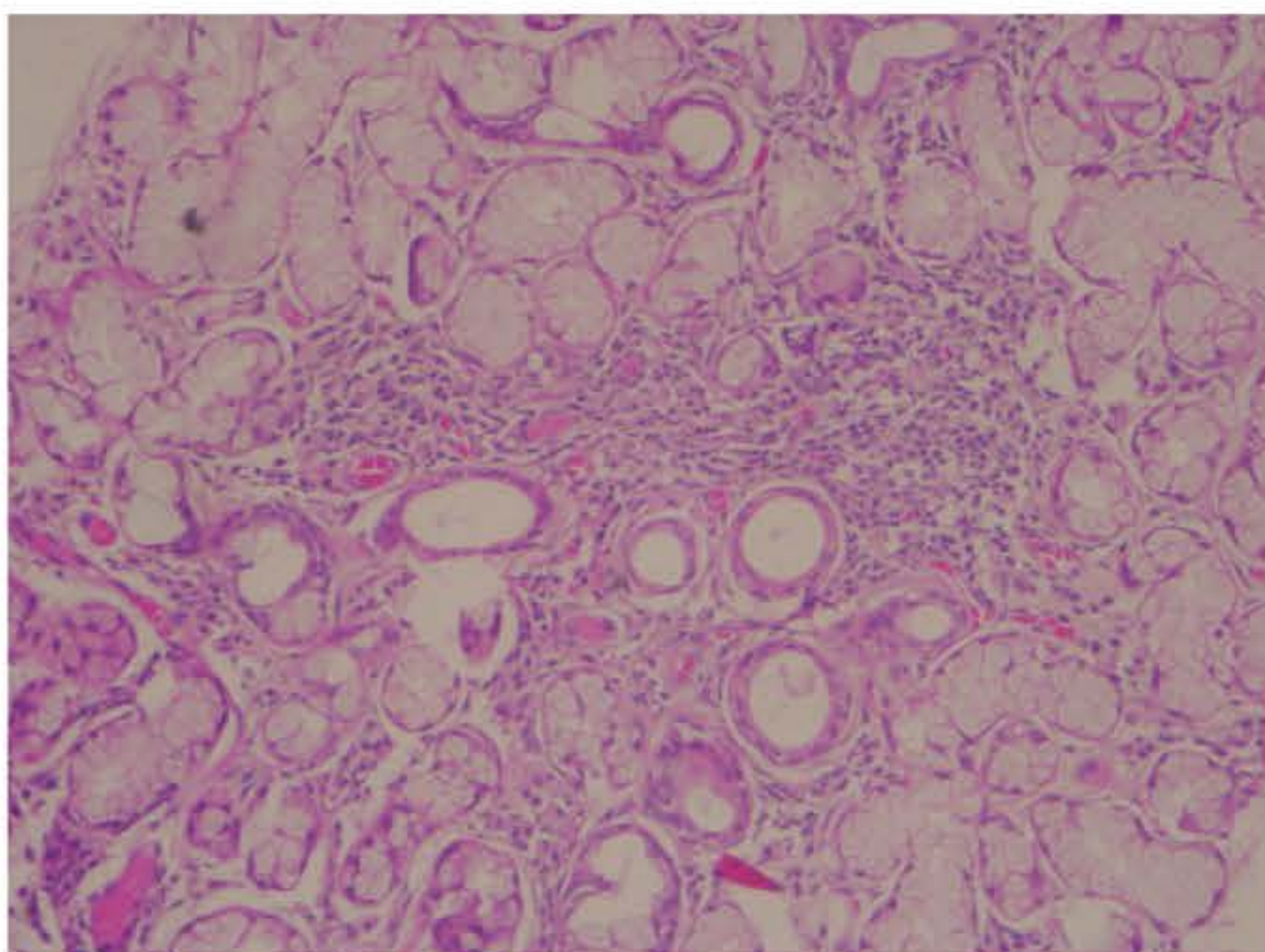
A principal característica patológica da SS é o infiltrado linfocítico focal, que consiste em agregados de linfócitos, começando ao redor dos ductos, espalhando-se e envolvendo o lóbulo inteiro das glândulas salivares.

Há destruição progressiva das células epiteliais pelo infiltrado linfocitário, dilatação e distorção dos ductos, levando à substituição do tecido glandular por células mononucleares, e cronicamente à atrofia acinar e à substituição gordurosa dos ácinos. Embora alguns lóbulos sejam completamente destruídos, a arquitetura pode estar preservada, com outros lóbulos intactos e aparentemente normais. A maioria dos linfócitos do infiltrado linfoplasmocitário é representada por células T, mas 10%-20% dos linfócitos infiltrantes são células B. Dentre as células T, a maioria é representada por células T CD4+, que constituem 60%-70% dos linfócitos infiltrantes, enquanto as células T CD8+ representam apenas 10%-20% da população linfocitária.

Embora a SS tenha sido considerada como uma doença mediada por célula T pelo predomínio de LT nas lesões das glândulas salivares menores, estudos recentes têm mostrado que células T predominam nos infiltrados leves e células B nos infiltrados acentuados.<sup>29</sup>

Algumas vezes podem ser observadas estruturas linfoides que se assemelham a centros germinativos (CGs) existentes em folículos primários de órgãos linfoides secundários. Esses CGs em glândulas salivares menores de pacientes com SS são formados por grandes agregados de células B, células T e densas populações de células proliferativas próximas a células dendríticas foliculares. Alguns estudos sugerem que a formação de microestruturas linfoides em órgão não linfóide tenha uma participação na patogênese de autoimunidade órgão específica, nesse caso na SS. As glândulas salivares menores dos pacientes com SS são um sítio de produção de autoanticorpos.<sup>30</sup> Nos pacientes SS, o infiltrado plasmocitário consiste em grandes quantidades de plasmócitos contendo IgG e IgM, com diminuição na porcentagem de células produtoras de IgA e aumento na porcentagem de plasmócitos contendo IgG. Anticorpos anti-SS-B/La e anti-SS-A/Ro são encontrados no citoplasma de plasmócitos nas glândulas salivares labiais nos pacientes com SS. A saliva nesses pacientes está enriquecida com anticorpos anti-SS-B/La e anti-SS-A/Ro, que podem ser encontrados na saliva sem





**FIGURA 22.2** Infiltrado linfocitário periductal (1 *foci/score*) característico da Síndrome de Sjögren.

estarem presentes no soro. Isso reforça a possibilidade de que esses anticorpos sejam produzidos e secretados por plasmócitos residentes nas próprias glândulas salivares dos pacientes com SS.

Há uma correlação entre o grau de infiltrado inflamatório e os subtipos celulares. Nas infiltrações leves predomina LT; nas intermediárias, LTReg; e nos infiltrados severos há aumento de LB. Maior número de LB e maior número de *focus/score* se correlaciona com maior gravidade sistêmica e maior risco de transformação para linfoma.<sup>30</sup>

Atualmente, a análise histológica de glândula salivar é fundamental para o diagnóstico, mas acredita-se que também possa ser útil como marcador prognóstico e preditor de resposta ao tratamento.<sup>31</sup>

## DIAGNÓSTICO

É uma doença subdiagnosticada, em parte pela diversidade e falta de especificidade dos sinais e sintomas, nem sempre concomitantes, baixa prevalência de autoanticorpos e não inclusão de manifestações sistêmicas nos critérios de classificação da doença.<sup>32</sup> Consequentemente, o intervalo entre o início dos sintomas da SS e seu diagnóstico é frequentemente longo e demora em média dez anos.<sup>19,33</sup>

A síndrome seca é muito comum, e a prevalência na população brasileira é de 18% em adultos abaixo de 65 anos, podendo chegar a 30% na população de idosos.<sup>6</sup> As causas de *secura* são multifatoriais, incluindo uso de medicamentos antidepressivos e anti-hipertensivos, distúrbios hormonais, clima e senilidade. Considerando a elevada frequência de síndrome seca na população em geral, há que se rastrear entre muitos pacientes com *secura* quais aqueles que preenchem critérios para a SS.

Pode manifestar-se com sintomas inespecíficos como fadiga, dor e *secura*, e ser associada ou semelhante à fibromialgia. Por outro lado, também pode apresentar quadro clínico semelhante à artrite reumatoide, ao lúpus eritematoso, e pode mimetizar doenças graves como o linfoma, a síndrome de Hiper IgG4 e a esclerose múltipla.

É frequente o diagnóstico da manifestação visceral anteceder o diagnóstico da doença. Em uma série de casos observou-se que 30% dos pacientes com SS possuía neuropatia periférica, e que o diagnóstico de SS foi dado cerca de 15 meses depois do início do quadro neurológico.<sup>20</sup> Em outros estudos, em pacientes com doença pulmonar intersticial de etiologia indefinida, 30% apresentaram biópsia salivar compatível com SS,<sup>34</sup> e em pacientes com esclerose múltipla, 16,6% apresentaram critérios para SS.<sup>35</sup>

Os testes confirmatórios de disfunção glandular são úteis no diagnóstico e para dimensionar o impacto da doença. Os testes mais difundidos e de fácil realização sem necessidade do especialista são o teste de Schirmer e a medida de fluxo salivar total não estimulado. O teste de Schirmer é realizado por meio de papel de filtro milimetrado colocado na conjuntiva bulbar por 5 minutos. Outras medidas são o tempo de ruptura do filme lacrimal (*break Up Test* [BUT]) e a coloração com fluoresceína e lisamina verde. Recentemente, foi proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia, a avaliação do olho seco por um escore (Ocular Staining Score [OSS]) que pontua 0-12 a coloração da conjuntiva nasal e temporal pela lisamina verde, e a coloração da córnea pela fluoresceína. Considera-se também nesta pontuação a presença de filamentos, coloração sobre a pupila e placas confluentes de coloração.<sup>28</sup> É classificado como olho seco moderado a grave e relevante para o diagnóstico de SS quando o teste de Schirmer é  $\leq 5$  mm, o BUT é  $\leq 5$  segundos e o OSS  $\geq 3$ . O corante de Rosa-Bengala, apesar da relevância histórica – pois foi introduzido pelo oftalmologista sueco Henrik Sjögren, em 1933 –, está caindo em desuso por ser desconfortável ao paciente, e tem sido substituído pela lisamina verde.

A redução do débito salivar pode ser atestada pela medição de saliva em um intervalo de 15 minutos. O volume total é pesado em balança de precisão, considerando que 1 mg equivale a 1 mL. Fluxo salivar total não estimulado  $\leq 1,5$  mL/15 min é relevante para o diagnóstico de SS. A sialografia pode ser de auxílio na confirmação de distorções dos ductos salivares decorrentes do processo inflamatório, mas é um exame desconfortável e pouco usado. É possível obter as mesmas informações



**FIGURA 22.3** A técnica de biópsia de glândula salivar por incisão linear foi descrita por Daniels (1984) e Greenspan (1974). A seta mostra a glândula salivar exposta pela incisão.



**TABELA 22.4** Critério para diagnóstico da síndrome de Sjögren (versão revisada pelo Consenso Americano-Europeu em 2002)

<b>1. Sintomas oculares: resposta positiva a pelo menos uma das questões a seguir:</b> Você tem apresentado sensação diária e persistente de olho seco há mais de 3 meses? Você tem apresentado sensação de areia ou corpo estranho nos olhos? Você necessita usar colírio substituto de lágrima mais que 3 vezes ao dia?
<b>2. Sintomas orais: resposta positiva a pelo menos uma das questões a seguir:</b> Você tem apresentado sensação diária de boca seca há mais de 3 meses? Você tem apresentado aumento decorrente ou persistente de glândulas salivares após a idade adulta? Você necessita beber líquidos para ajudar a deglutir alimentos mais secos?
<b>3. Sinais oculares: resultado positivo a pelo menos um dos testes a seguir:</b> Schirmer 1 < 5 mm em 5 minutos Rosa Bengala > 4 de acordo com os escores de Bijsterveld
<b>4. Histopatologia de glândulas salivares menores: escore &gt; 1 foco/4 mm<sup>2</sup> de infiltrado linfoplasmocitário (1 foco é o aglomerado de 50 ou mais linfócitos ou plasmócitos)</b>
<b>5. Envolvimento de glândulas salivares: resultado positivo em pelo menos um dos exames a seguir:</b> Fluxo salivar não estimulado < 1,5 mL/15 minutos Sialografia de parótida mostrando sialectasias difusas, sem evidência de obstrução dos ductos maiores Cintilografia salivar com atraso na captação, redução e na concentração e/ou atraso na secreção do traçador
<b>6. Autoanticorpos: presença dos anticorpos séricos a seguir:</b> Anti-SS-A/Ro ou anti-SS-B/La, ou ambos
<b>Diagnóstico</b>
<b>Síndrome de Sjögren primária:</b> presença de 4 itens positivos em 6, desde que o item 4 ou item 6 seja positivo <b>Síndrome de Sjögren secundária:</b> excluir o item 6 para essa avaliação Resposta positiva aos itens 1 ou 2 + 2 respostas positivas entre os itens 3 e 5
<b>Critério de exclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Radioterapia anterior de cabeça e pescoço</li><li>• Infecção por Hepatite C</li><li>• AIDS</li><li>• Linfoma Preexistente</li><li>• Sarcoidose</li><li>• Doença enxerto-versus-hospedeiro</li><li>• Uso de drogas anticolinérgicas</li></ul>

com a ressonância magnética. A cintilografia de glândula salivar é um teste que tem se tornado obsoleto.

A análise histopatológica da glândula salivar menor através de biópsia em mucosa labial é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença. Considera-se sugestivo de SS quando há a presença de 1 ou mais *focus-score*. O *focus-score* é um infiltrado linfocitário com mais de 50 células mononucleares em uma área de 4 mm<sup>2</sup>, na ausência de outras doenças que possam causar sialoadenite semelhante.<sup>36</sup> A biópsia de glândula salivar menor está indicada quando os anticorpos anti-SSA-Ro e anti-SSB-La forem negativos ou diante de critérios incompletos de classificação diagnóstica.

Para o diagnóstico da doença é extremamente importante excluir outras desordens sistêmicas que podem afetar glândulas exócrinas, como sarcoidose, amiloidose, tuberculose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), hepatite C, linfoma e Síndrome de HiperIgG4.<sup>36,37</sup> O Critério Classificatório Europeu-Americano para diagnóstico da SS, publicado em 2002, possui sensibilidade de 96,1% e especificidade de 94,2% (ver Tabela 22.4).

Um novo critério classificatório para SS foi proposto e validado recentemente pelo Colégio Americano de Reumatologia,<sup>28</sup>

com sensibilidade de 92,5% e especificidade de 95,4%. É um critério mais simples que inclui somente parâmetros objetivos como autoanticorpos, teste ocular e biópsia de glândula salivar menor, e sua utilização tem sido discutida internacionalmente, de forma que ainda não há um consenso em usá-lo em substituição ao critério de 2002. As principais diferenças em relação ao critério anterior de 2002 são: excluiu os sintomas subjetivos, incluiu a presença de FAN+/FR+ como critério imunológico, substituiu o Rosa-Bengala pelo OSS (lisamina verde e fluoresceína), aboliu o teste de Schirmer e todos os testes funcionais para disfunção salivar. Este novo critério também incluiu a Síndrome de HiperIgG4 entre os diagnósticos diferenciais que necessitam ser descartados na investigação inicial (Tabela 22.5).

Não parece haver evidência de superioridade do novo ACR sobre o AECG. Embora o ACR 2012 tenha a vantagem de substituir o Rosa-Bengala pela lisamina, ser mais simples e ter excluído testes pouco utilizados como a sialografia e cintilografia, tem a desvantagem de ter suprimido o teste de Schirmer e o fluxo salivar que podem ser realizados facilmente em consultório. Para melhorar a acurácia diagnóstica será necessário mais conhecimento sobre a patogênese do que o atualmente disponível. Hoje a biópsia salivar permanece como o critério



**TABELA 22.5** Critérios de Classificação da Síndrome de Sjögren propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2012

<p><b>Estes critérios se aplicam a indivíduos com sinais/sintomas que podem ser sugestivos de SS</b>  <b>São classificados como SS pacientes que apresentarem pelo menos 2 entre os 3 seguintes critérios objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presença de anti-SSA-Ro e/ou anti-SSB-La ou fator reumatoide positivo e ANA título <math>\geq 1:320</math></li> <li>2. Sialadenite linfocítica focal com presença de <i>focus/score</i> <math>\geq 1</math> <i>focus/ 4 mm<sup>2</sup></i></li> <li>3. Ceratoconjuntivite seca com escore de coloração ocular com <math>\geq 3</math> (válido para pacientes que não estejam em uso de colírio para glaucoma e não tenham sido submetidos a cirurgia em córnea ou estética de pálpebras nos últimos 5 anos)</li> </ol>	
<p><b>Os seguintes diagnósticos devem ser excluídos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• História de radioterapia de cabeça e pescoço</li> <li>• Hepatite C</li> <li>• Síndrome de Imunodeficiência Adquirida</li> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Amiloidose</li> <li>• Doença de enxerto <i>versus</i> hospedeiro</li> <li>• Síndrome de Hiper-IgG4</li> </ul>	

com maior sensibilidade e especificidade. A revisão dos critérios de classificação provavelmente irá incluir a ultrassonografia que tem sensibilidade em torno de 50% e especificidade de 90%.

Para otimizar o diagnóstico, deve-se fazer busca ativa de sintomas de *secura*, especialmente quando em investigação de doença reumática, solicitar testes de disfunção lacrimal e salivar, e suspeitar de SS em pacientes com manifestações extraglandulares, como acidose tubular renal, neuropatia periférica com predomínio sensitivo, doença de vias aéreas e pulmonar intersticial. Deve-se suspeitar de SS em pacientes com fator reumatoide, especialmente concomitante ao FAN positivo. Deve-se investigar com biópsia todos os casos suspeitos com anticorpo negativo ou com critérios incompletos, inclusive aqueles com diagnóstico pregresso de doença reumática, pois poderá ser uma SS associada ou com diagnóstico diferencial difícil com SS primária (Figura 22.4).

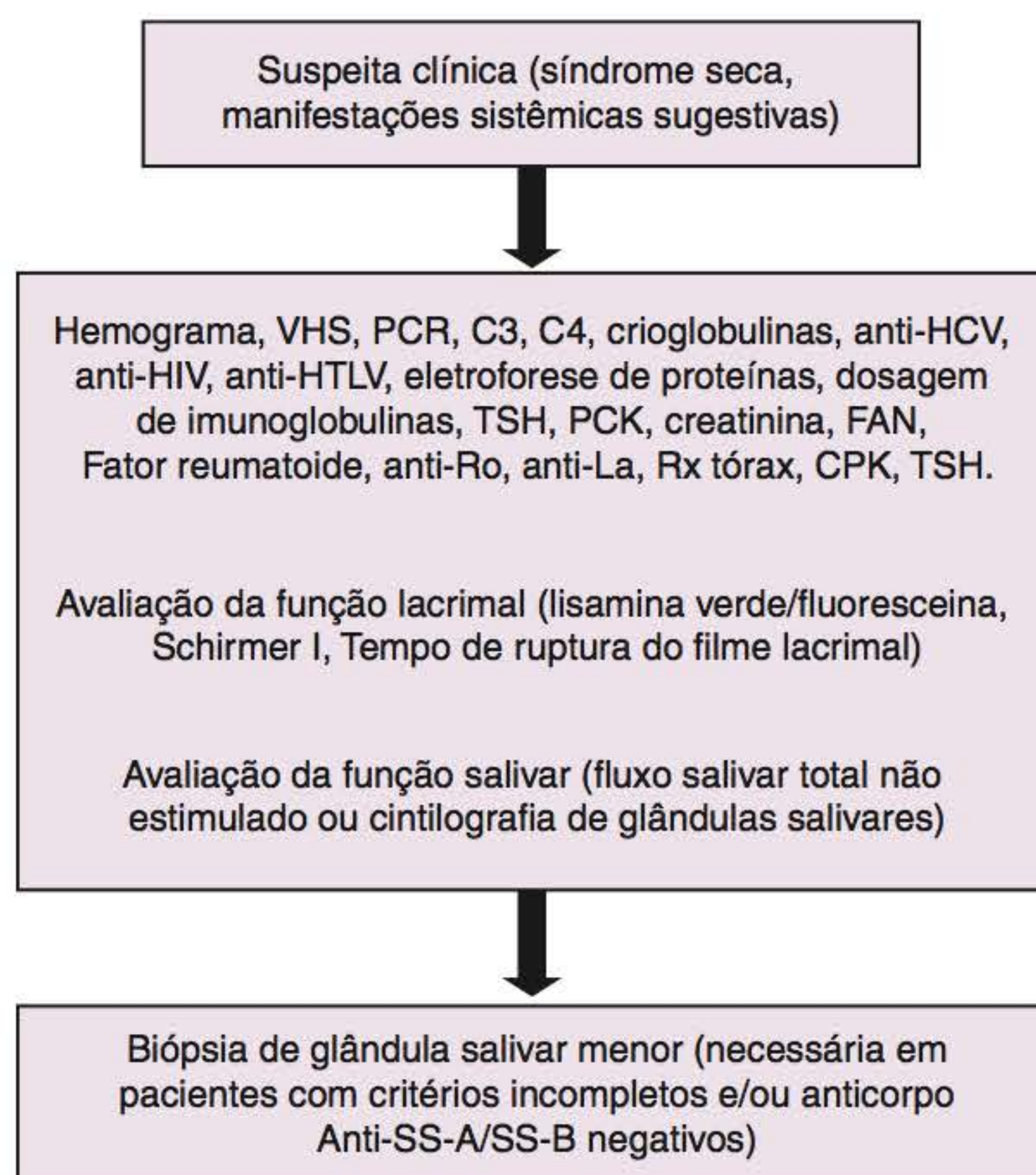
A atividade da doença autoimune sistêmica pode ocorrer de forma disseminada, com ativação de vários órgãos ou sistemas ao mesmo tempo, o que, em geral, leva a uma forma mais grave da doença. Também pode manifestar-se com ativação em apenas um órgão, sem relação direta com os outros sistemas, como na SS. Entretanto, a ativação intensa de apenas um órgão pode ser o bastante para levar à perda do mesmo ou da vida do paciente e, dessa forma, instrumentos de atividade devem abranger aspectos que assimilem o maior número possível de manifestações clínicas da doença.

O EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) é um instrumento de atividade de doença avaliado pelo médico. É um índice formado por 12 domínios (constitucional, linfadenopatia, glandular, articular, cutâneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico e biológico), os quais são constituídos por parâmetros clínicos, de anamnese e exame físico, parâmetros laboratoriais e de outros exames complementares, como espirometria, eletro-neuromiografia e tomografia. O objetivo do ESSDAI é quantificar a atividade da doença por meio das diversas manifestações sistêmicas, constitucionais e glandulares da SS, mediante a observação do médico. Esses 12 domínios possuem diferentes pesos e são pontuados individualmente de 0 = “nenhuma atividade” para

3 = “alta atividade”. O *escore* total varia de 0-123. No entanto, o *escore* máximo é teórico, e, na prática, mesmo os pacientes muito graves apresentam *escore* máximo em torno de 50. Os valores de corte ainda estão sendo definidos, mas valores acima de 15 já podem ser considerados elevados.

O EULAR Sjögren's Syndrome Patient Report Index (ESSPRI) é um questionário autoaplicável de percepção de sintomas pelo paciente. Avalia 3 domínios: fadiga, dor e *secura*, em escala numérica de 0-10. O *escore* total representa a média aritmética dos 3 domínios. Os pacientes apresentam em média *escore* 6.

O ESSDAI e o ESSPRI foram recentemente validados internacionalmente e no Brasil. Foram criados como instrumentos a serem utilizados em protocolos de tratamento, mas podem ser úteis no monitoramento da doença, na prática clínica.<sup>38-40</sup>

**FIGURA 22.4** Algoritmo de investigação diagnóstica para Síndrome de Sjögren.



## TRATAMENTO

### ORIENTAÇÕES GERAIS

Com base na boa prática clínica é recomendável: orientar atividade física para melhora da dor, fadiga e qualidade de vida; controlar fatores de risco cardiovasculares; orientar vacinação; dar orientações gerais para o manuseio dos sintomas de secura que podem auxiliar na hidratação da mucosa e promover melhor higienização (Tabela 22.6).

### TRATAMENTO DOS SINTOMAS DE SECURA

Embora promovam alívio temporário dos sintomas, o uso de substitutos (saliva e lágrima artificiais) e secretagogos<sup>41</sup> (pilocarpina, cevimelina e N-acetilcisteína) são importantes para o manuseio da síndrome seca (Tabela 22.7).

Além dessas medidas, a abordagem da xerofthalmia engloba, ainda, colírios lubrificantes, oclusão do ponto lacrimal e uso de drogas imunomoduladoras como ciclosporina tópica e suplementação oral com ômega 3 (óleo de linhaça, por exemplo) (Tabela 22.8).<sup>42</sup>

Os agonistas muscarínicos de ação direta (pilocarpina e cevimelina) apresentam algumas contraindicações como hipertireoidismo, úlcera péptica, asma, bradicardia, hipotensão, coronariopatia, epilepsia, Parkinson, peritonite, vagotomia, obstrução intestinal ou urinária e glaucoma. E os principais eventos adversos são cólica abdominal, náuseas, diarreia, urgência miccional, cefaleia, hipotensão, eritema, broncoespasmo, sudorese, tosse e miose. A N-acetilcisteína pode ser usada como opção nos pacientes com intolerância aos agonistas muscarínicos e para outras queixas de secura como vagina e pele seca.

Se a saliva artificial for aviada, pode acrescentar-se sabor (pêssego, morango, coco) para torná-la mais agradável. Algumas formulações são rinses orais à base de carboximetilcelulose (carmelose sódica 10 mg/mL). O gel lubrificante fornece alívio mais prolongado e é mais indicado para uso noturno e quando há fissuras.

A escolha dos colírios lubrificantes deve levar em consideração o tipo de solução e o tempo de permanência. Lubrificantes

**TABELA 22.6** Orientações gerais para síndrome seca em pacientes com síndrome de Sjögren

1. Suspende ou substituir medicações que pioram a secura como diuréticos, betabloqueadores, antidepressivos e ansiolíticos
2. Ingerir líquidos com frequência, em especial água, em pequenas quantidades para não estimular a diurese
3. Usar umidificadores de ambientes
4. Evitar ambientes com ar condicionado e ventiladores ou regiões de clima seco
5. Corrigir hábitos dietéticos como evitar alimentos ácidos e picantes
6. Suspende o consumo de bebidas cafeinadas, álcool e tabaco
7. Evitar atividades que reduzam o ato de piscar como longos períodos no computador ou leituras prolongadas
8. Usar óculos com proteção lateral durante exposição ao vento ou para praticar esportes ao ar livre
9. Remover adequadamente a maquiagem

**TABELA 22.7** Tratamento da boca seca na síndrome de Sjögren

1. **Saliva artificial:** Salivan®, Apsen e Saliva artificial®, Biotène, com uso frequente, especialmente antes das refeições (Nível 3)
2. **Estimulantes ou sialogogos mecânicos** de saliva como gomas de mascar e balas duras sem açúcar. Existe apresentação comercial de silicone (N 3)
3. **Agonistas muscarínicos:**
  - Pilocarpina (Salagen®, Apsen) 5 a 10 mg, 3 a 4 vezes por dia (N 1)
  - Cevimelina (Evaxac®, DaiichiSankyo), 15 a 30 mg, 2 a 3 vezes por dia (N 1). Não há disponível no Brasil
  - Colírio de pilocarpina 2%, que pode ser usado via oral, de 2 a 5 gotas, de 3 a 4 vezes por dia (N 3)

Níveis (N) de evidência: 1) pelo menos um ensaio clínico com efeitos benéficos; 2) estudos de coorte, caso-controle ou controlados, mas sem randomização; 3) estudos descritivos, relatos de caso, opinião de especialistas.

**TABELA 22.8** Tratamento do olho seco na síndrome de Sjögren

1. Colírios lubrificantes sem conservante, uso frequente, mínimo 6 vezes ao dia (N 3), e gel lubrificante para os quadros mais sintomáticos, ao deitar
2. Oclusão de ponto lacrimal. Pode ser feito por meio de cauterização, implante de conjuntiva, ponto cirúrgico ou "plugs" (N 2)
3. Agonistas muscarínicos:
  - Pilocarpina (Salagen®, Apsen) 5 a 10mg, 3 a 4 vezes por dia (N 1)
  - Cevimelina (Evaxac®, DaiichiSankyo), 15 a 30 mg, 2 a 3 vezes por dia (N 1)
  - Colírio de pilocarpina 2%, via oral, de 2 a 5 gotas, de 3 a 4 vezes por dia (N 3)
4. Colírio de ciclosporina 0,05 (Restasis®, Alergan) ou 0,1% (aviada é mais eficaz, mas também mais irritativa), 1 gota 12/12 h, por 6 meses (N 1). É o único imunomodulador aprovado pelo FDA e ANVISA
5. Lentes de contato de silicone hidrogel, com lubrificantes, de alta permeabilidade ao oxigênio em casos com lesão de córnea (N 3)
6. Colírios de glicocorticosteroides, se houver esclerite associada (N 3)
7. Lubrificação com soro autólogo, rico em fatores de crescimento, para casos graves e refratários (N 3)
8. Transplante de glândula salivar e transplante de membrana amniótica em casos graves selecionados (N 3)

Níveis (N) de evidência: 1) pelo menos um ensaio clínico com resultados favoráveis; 2) estudos de coorte, caso-controle ou controlados, mas sem randomização; 3) estudos descritivos, relatos de caso, opinião de especialistas.

sem conservantes estão disponíveis e devem ser preferidos. O uso de gel e pomadas lubrificantes são mais eficientes, mas podem causar borramento da visão e devem ser utilizados à noite. Em casos mais graves, pode ser feita a oclusão do ponto lacrimal, a fim de aumentar o tempo de permanência da lágrima. Em geral, inicia-se com a oclusão temporária com implantes dissolvíveis de colágeno ou tampões de silicone.

O tratamento das manifestações glandulares com medicamentos imunossuppressores, imunomodulares e biológicos deve ser avaliado caso a caso. A azatioprina e, mais recentemente, a hidroxiquina foram testadas e não mostraram benefício a curto prazo. O rituximabe foi testado em 2 ensaios clínicos e



tem benefício sobre a fadiga, a secura e a dor e pode reduzir o infiltrado inflamatório glandular. Não há recomendação para o uso de agentes biológicos no tratamento de manifestações glandulares, mas podem ser considerados em casos específicos, mais graves e refratários.<sup>43</sup>

## TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Apesar de avanços no entendimento da fisiopatogênese da doença, o tratamento de pacientes com SS é primariamente paliativo e direcionado especialmente aos sintomas de secura. Drogas imunomoduladoras são usadas empiricamente nas manifestações sistêmicas, pois não existe bom nível de evidência para nortear o seu uso.<sup>43</sup> Por uma extrapolação das evidências em artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico e com base em relatos de casos, casos-controle e estudos não controlados, recomenda-se o uso de hidroxicloroquina e metotrexate para o controle das manifestações articulares. Corticoide e anti-inflamatórios não esteroides podem ser úteis no controle sintomático.

O acometimento de vias aéreas pode responder ao uso de corticoide inalatório, mas o tratamento da doença pulmonar intersticial requer drogas imunossupressoras como a azatioprina e o micofenolato, a depender da gravidade.

Pacientes com doença glomerular, doença pulmonar grave, acometimento de sistema nervoso central, mononeurite múltipla tem indicação de pulsoterapia com ciclofosfamida, associada ou não à metilprednisolona. Pacientes com polineuropatia sensitiva ou neuropatia atáxica têm indicação de imunoglobulina.

Nenhum ensaio clínico foi desenhado para testar os efeitos do rituximabe sobre as manifestações sistêmicas, mas certamente é uma terapia bem indicada nos casos refratários e graves sistêmicos e na associação com linfoma.

Outras opções terapêuticas estão sendo testadas como o belimumabe e o abatacept e têm mostrado resultados promissores.

## PROGNÓSTICO

Mais da metade dos pacientes com SS apresenta baixa atividade de doença, sendo que o *escore* médio do ESSDAI em várias amostras de diferentes países, incluindo o Brasil, é em torno de 5 (*escore* total varia de 0-123). Na amostra brasileira, cerca de 10% dos pacientes apresentam alta atividade de doença.

No entanto, esta é uma doença com alto impacto sobre a qualidade de vida, com moderado a alto *escore* de gravidade na percepção dos sintomas, medido pelo ESSPRI, com média em torno de 6-7 (escala varia de 0-10). Esta dissociação entre o ESSDAI e o ESSPRI pode indicar que os 2 índices avaliam aspectos diferentes e complementares da doença. A associação com fibromialgia pode elevar os *escores* do ESSPRI e deve ser abordada com tratamento específico como exercícios e medicamentos para modulação e controle da dor.

Embora a mortalidade na SS seja desconhecida, o curso lento e indolente impacta menos na mortalidade, mas implica em maior acumulação de dano ao longo dos anos. O potencial para desenvolvimento de linfoma é o principal fator prognóstico dessa enfermidade. Então devem-se observar com atenção

aqueles elementos preditivos citados anteriormente, tais como: aumento persistente de parótidas, esplenomegalia, linfadenopatia, úlceras de membros inferiores, baixos níveis séricos de C4, crioglobulinemia mista monoclonal e presença de fator reumatoide. Uma súbita queda nos níveis de imunoglobulinas, incluindo o fator reumatoide, e aparecimento de pico monoclonal devem ser monitorizados, pois indicam transformação para linfoma. Maior intensidade do infiltrado inflamatório glandular, com altos níveis de gamaglobulinas, se relacionam com maior atividade de doença e com maior risco de transformação para linfoma.

Não há pesquisas que comprovem um aumento na incidência de morte cardiovascular na SS. No entanto, a SS compartilha de características clínicas e sorológicas semelhantes à AR e ao LES, o que pode sugerir seu envolvimento na incidência de doenças cardiovasculares. É recomendável estar atento aos fatores de risco cardiovascular nesta população de pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjogren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatology*. 2004; 33(1):39-43.
2. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(2):235-40.
3. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(5):379-83.
4. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different. Community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37(1):30-4.
5. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(6):954-61.
6. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C et al. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(1):24-34.
7. Segal B et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009; 7:46.
8. Valim V, Serrano EV, Paixão TS, Vescovi AC, Lody JF, Pereira PHG et al. Perfil Epidemiológico de 94 pacientes com síndrome de Sjögren primária do Hospital Universitário Cassiano Anotnio Moraes, Vitória/ES. In: XXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia, 2012, Vitória. *Rev Bras Reumatologia*. 2012; 52:23.
9. Muñoz MG, Castelão WC, Saraiva FM, Costa JC, Queiroz MF. Primary Sjögren's syndrome: exocrine and non-exocrine manifestations. *Rev Bras Reumatol*. 2004; 44(2):129-38.
10. Baldini C, Tavoni A, Merlini G, Sebastiani M, Bombardieri S. Primary Sjogren's syndrome: clinical and serological feature of a single centre. *Reumatismo*. 2005; 57(4):256-61.
11. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's



- syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; pii: S0049-0172(13)00048-6.
12. Garcia CM et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine*. 2002; 81(4):270-80.
  13. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(6 Suppl 74):117-21.
  14. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25(2):165-71.
  15. Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(1):28-32.
  16. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid*. 2009; 19(1):39-45.
  17. Pérez-de-Lis M, Rez-de-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus*. 2010; 19:941.
  18. Al Hashimi L, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001; 30(1):1-6.
  19. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Bendtzen K, Prause JU, Thorn J, Wiik A, Oxholm P. Quantitative assessment of clinical disease status in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional study using a new classification model. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26(3):197-205.
  20. Peredo R, Impens A, Phillips K. Peripheral neuropathy (PN) in primary Sjögren's Syndrome: implications of clinical assessment, time of diagnosis and treatment. *Annals Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 3):102.
  21. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May 17.
  22. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978; 89:888-92.
  23. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, Småstuen MC, Johannesen TB, Haldorsen K et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res*. 2013; 65(5):816-21.
  24. Low HZ, Witte T. Aspects of innate immunity in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(3):218. doi: 10.1186/ar3318.
  25. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we want to know. *J Autoimm*. 2012; 39(1-2):4-8.
  26. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Pathogenetic aspects in Sjögren's syndrome. In: Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM. *Sjögren's Syndrome: Diagnosis and treatment*. London: Springer; 2012.
  27. Belfiore N, Rossi S, Bobbio-Pallavicini F et al. Anti-Ro(SS-A) 52 kDa and 60 kDa specificities in undifferentiated connective tissue disease. *Joint Bone Spine*. 2000; 67:183-7.
  28. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(3):405-15.
  29. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010 Jun; 34(4):400-7.
  30. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3187-201.
  31. Risselada A, Kruize A, Van Roon J, Lafeber F. Prognostic Value of Minor Salivary Gland Assessments in primary Sjögren's Syndrome. *Annals Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 3):264.
  32. Kassan SS, Moutsopoulos MH. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med*. 2004; 164(12):1275-84.
  33. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol*. 1997; 24:8-11.
  34. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2009; 136(4):1072-8.
  35. De Seze J, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2001; 57(8):1359-63.
  36. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(1):554-8.
  37. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(4):475-8.
  38. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G et al. ESSDAI and ESSPRI: EULAR indexes for a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res*. 2013; Feb 22. doi:10.1002/acr.21991.
  39. Serrano EV, Valim V, Miyamoto ST, Altoe R, Paganotti MA, Valadão NC. Adaptação transcultural do EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) para a língua portuguesa. *Rev Bras Reumatologia*. 2013.
  40. Paganotti M, Valim V, Serrano EV, Miyamoto ST, Altoe R, Santos MCS. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric properties of the EULAR Sjögren's Syndrome patient Report Index for Portuguese language. *Annals Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 3):264.
  41. Pinheiro Junior MN et al. Uso oral do óleo de linhaça (Linum usitatissimum) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(4):649-55.
  42. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 1; 8(7):399-411.
  43. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010; 304(4):452-60.



## Espondiloartrites

Gustavo Gomes Resende

Ricardo da Cruz Lage

Marco Antonio P. Carvalho

### ESPONDILIOARTRITES

#### INTRODUÇÃO

O termo espondiloartrite (EpA) abrange um grupo inter-relacionado de doenças que apresentam peculiaridades epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiográficas e imunogenéticas que permitiram historicamente sua caracterização como um grupo de enfermidades. Este conceito de grupo de doenças distintas tem sido, há algum tempo, questionado a dar lugar ao de doença única com expressão clínica heterogênea,<sup>1,2</sup> sendo considerada mais relevante a subdivisão entre espondiloartrite predominantemente axial ou periférica do que sua divisão em fenótipos específicos. Até recentemente, usava-se o termo espondiloartropatia, e a mudança de nome se deu com a finalidade de se reforçar a possibilidade da ocorrência tanto de espondilite (inflamação na coluna) quanto de artrite (inflamação das articulações periféricas). Neste capítulo optou-se por manter a classificação em doenças separadas por concluir-se ser mais didático e se tratar de tema ainda controverso. Pertencem a esse grupo a espondilite anquilosante (EA), considerada o protótipo do grupo; a artrite psoriásica (AP); a artrite reativa (ARe); a artrite das doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn [DC] e retocolite ulcerativa [RCU]); as espondiloartrites indiferenciadas (EI); e as espondiloartrites juvenis (EpAJ).

As espondiloartrites apresentam as seguintes características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais comuns:

- Acometimento preferencial das articulações sacroilíacas (sacroiliite) e da coluna vertebral (espondilite), especialmente, a coluna lombar. Há de se ressaltar a possibilidade de quadro exclusivamente periférico, sem envolvimento axial.
- Ocorrência de artrite periférica, com frequência assimétrica, na qual há predomínio da oligoartrite de grandes articulações, em especial dos membros inferiores. Da mesma maneira, destaca-se a possibilidade de apenas o esqueleto axial ser acometido.
- Frequente participação do processo inflamatório ao nível das ênteses (do grego *enthesis*, que significa inserção), que são sítios constituídos de um tecido de transição composto por fibrocartilagem ou tecido conjuntivo fibroso onde tendões, ligamentos, cápsulas articulares e fâscias ligam-se aos ossos.<sup>3</sup> Essa inflamação costuma não se limitar ao tecido conjuntivo da êntese, envolvendo também cartilagem e osso adjacentes e resultando em periostite e osteíte, por vezes erosiva e com neoformação óssea, chamada entesófito, muito frequente na inserção do tendão de Aquiles, no retrocalcâneo e na inserção da fâscia plantar na região subcalcânea. Quando acontece nas ênteses dentro de articulações diartrodiais, como as articulações coxofemorais (ao nível da união do ligamento redondo ao acetábulo), ou em articulações fibrocartilaginosas – como as sacroilíacas e a manúbrio-esternal –, pode haver limitação articular e mesmo anquilose óssea desproporcional ao grau de artrite erosiva, resultante do acometimento sinovial. Nas entesites dos discos intervertebrais e ligamentos da coluna, pode haver erosões nas bordas vertebrais, e as formações ósseas nesta localização são denominadas sindesmófitos.<sup>4</sup>
- Negatividade para a pesquisa do fator reumatoide (FR) pelos métodos convencionais e ausência de nódulos reumatoides subcutâneos. Há muitas décadas a espondilite anquilosante já foi considerada uma variante da artrite reumatoide, sendo então chamada espondilite reumatoide. Anos depois, as espondiloartrites foram denominadas espondiloartropatias soronegativas, em alusão à frequente, mas não absoluta, ausência do FR.
- Marcante agregação familiar, inclusive entre subtipos diferentes de EpA.<sup>2,5</sup> Até 20% dos parentes de pacientes espondiloartríticos, positivos para o subtipo B27 do antígeno leucocitário humano (HLA-B27) desenvolverão uma espondiloartrite, enquanto menos de 5% dos positivos na população geral o farão. A concordância entre gêmeos idênticos é de cerca 60% contra 15% entre gêmeos dizigóticos para EA.<sup>6,7</sup>



- Tendência à sobreposição clínica entre as diversas enfermidades. Assim, eventualmente um paciente pode, durante sua evolução, mudar a forma de EpA, como, por exemplo, iniciar um quadro sugerindo uma espondilite anquilosante idiopática ou reativa a uma infecção e, após alguns anos, desenvolver outras características específicas, como psoríase ou doença inflamatória intestinal;
- Associação a HLA-B27, uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I. Os pacientes com EA podem, em algumas casuísticas, como em brancos do norte da Europa, apresentar 80% a 90% de positividade.<sup>8</sup> Em outros grupos étnicos, como os africanos, mais da metade dos pacientes com EA é B27 negativa. As outras espondiloartrites apresentam frequência menor, embora, quando há envolvimento axial, em especial a sacroiliite, ocorra aumento significativo deste gene.<sup>9</sup> Parece que, no Brasil, possivelmente pela intensa miscigenação, sua frequência em pessoas com EA é inferior à da população caucasiana de outros países e, talvez, apresentando variação nos diversos estados da Federação. Um estudo realizado por Bomtempo *et al.*<sup>10</sup> no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), evidenciou uma positividade de 64% para o HLA-B27 em indivíduos com espondilite anquilosante e de 53,85% considerando-se todos espondiloartríticos. Resultados semelhantes foram observados por Ramalho *et al.*<sup>11</sup> em Recife (positivo em 66,6%). Por outro lado, Sampaio-Barros *et al.*<sup>12</sup> encontraram, em Campinas-SP, uma positividade para o HLA-B27 de 78,2% entre pacientes com EA. Ressalte-se que, na população avaliada por Sampaio-Barros, havia predomínio de pacientes brancos, e na estudada por Bomtempo, não brancos.

A prevalência geral das espondiloartrites pode ser comparada com a da artrite reumatoide – cerca de 1%.<sup>8,13</sup> Entre as enfermidades do grupo, a espondilite anquilosante é a mais comumente observada segundo os vários estudos realizados. Numa pesquisa envolvendo 156 pacientes com espondiloartrite realizada por Bomtempo *et al.*,<sup>10</sup> no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG, a espondilite anquilosante foi observada em 75 doentes (48,1%); a espondiloartrite indiferenciada, em 32 (20,5%); a artrite reativa, em 24 (15,4%); a artrite psoriásica, em 22 (14,1%); e a artrite associada às enteropatias, em 3 (1,9%). Constatou-se história familiar positiva em parentes de primeiro grau em 19 pacientes (12,18%), entre os quais 13 apresentavam espondilite anquilosante; 4, espondiloartrite indiferenciada; e 2, artrite reativa.

Desde 1987 vêm sendo descritas associações entre as espondiloartrites e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Entre as espondiloartrites, as associações mais comumente relatadas ocorrem com a artrite reativa, a artrite psoriásica e a espondiloartrite indiferenciada. A manifestação clínica mais frequentemente observada é a artrite assimétrica de membros inferiores, em especial joelhos e tornozelos, associada ou não a entesite. Atualmente, com terapias antirretrovirais mais eficientes, esses quadros têm sido vistos com menor frequência.<sup>14</sup>

Em 1991, um grupo multicêntrico de estudiosos – denominado Grupo Europeu de Estudos das Espondiloartrites (GEEE)

– estabeleceu critérios para a inclusão de pacientes na categoria das espondiloartrites<sup>15</sup> (Tabela 23.1). A especificação das variáveis presentes nesses critérios é definida na Tabela 23.2.

Mais recentemente, em outra tentativa de se criar um critério de classificação com melhor desempenho, principalmente para abranger pacientes com doença mais precoce, o grupo da *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) publicou, em 2009, critérios de classificação para espondiloartrite axial (conceito novo, comparável à espondiloartrite indiferenciada, que apresenta acometimento axial)<sup>16,17</sup> e, em 2011, critérios de classificação para espondiloartrite periférica (da mesma forma, análoga à espondiloartrite indiferenciada com manifestações exclusivamente periféricas),<sup>18</sup> Tabela 23.3). Nos referidos estudos em que estes novos critérios foram anunciados, a sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, de 82,9% e 84,9%, para o cenário axial (em que 649 pacientes com dor lombar crônica e menos de 45 anos foram incluídos), e de 77,8% e 82,2%, para o cenário periférico (que contou com 266 pacientes).

Como ocorre com a maioria das classificações, esses critérios são úteis para estudos populacionais, mas não se devem omitir, pelo menos de forma presumível, o diagnóstico de uma espondiloartrite, se eles não forem preenchidos.

## ETIOPATOGENIA

Nesta seção serão abordados resumidamente os principais construtos propostos para explicar a patogênese das EpA, com base em evidências em pessoas com espondiloartrites e em modelos animais. Discutir-se-ão a função do HLA-B27, as principais células envolvidas, o eixo IL23/IL17 como citocinas-chave da diferenciação Th17, a importância do estresse mecânico no complexo sinovioesencial (CSE) e a neoformação óssea, marcante neste grupo de doenças.

O papel do HLA-B27 na etiologia e fisiopatologia das espondiloartrites tem sido estudado desde os primeiros relatos de sua associação à espondilite anquilosante há exatos 40 anos. O número de subtipos conhecidos continua a crescer, sendo, atualmente, reconhecidos mais de 80 deles.<sup>19</sup> Até o momento, nem todos os subtipos de HLA-B27 têm se mostrado relacionados com a doença, inclusive alguns conferindo proteção. Existem, nos estudos, diferenças de frequência entre as populações estudadas, possivelmente refletindo outros fatores (de confusão)

**TABELA 23.1** Critérios de classificação do Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (GEEE)<sup>15</sup>

Dor espinhal inflamatória	OU	Sinovite assimétrica ou predominantemente em membros inferiores
<b>E UM OU MAIS DOS SEGUINTE:</b>		
História familiar positiva		
Psoríase		
Doença inflamatória intestinal		
Uretrite, cervicite, ou diarreia aguda dentro de um mês, precedendo a artrite		
Entesite		
Dor alternante nas nádegas, em áreas glúteas correspondentes às articulações sacroilíacas		
Sacroiliite		



**TABELA 23.2** Especificação das variáveis do Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (GEEE)<sup>15</sup>

Variável	Definição
Dor espinhal inflamatória	História ou sintomas presentes de dor lombar, dorsal ou cervical, com pelo menos quatro dos seguintes: (a) início antes dos 45 anos; (b) início insidioso; (c) melhora com exercício; (d) associada com rigidez matinal; (e) pelo menos, três meses de duração
Sinovite	Passado ou presença de artrite assimétrica <b>ou</b> artrite predominante de membros inferiores
História familiar	Presença em parentes de primeiro ou segundo grau de um dos seguintes: (a) espondilite anquilosante; (b) psoríase; (c) uveíte aguda; (d) artrite reativa; e (e) doença inflamatória intestinal
Psoríase	Passado ou presença de psoríase diagnosticada por médico
Doença inflamatória intestinal	Passado ou presença de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, diagnosticadas por médico e confirmadas por exame radiográfico ou endoscopia
Dor alternante nas nádegas	Passado ou presença de dor alternante nas regiões glúteas
Entesopatia	Passado ou presença de dor espontânea ou dolorimento ao exame da inserção do tendão de Aquiles ou da fáscia plantar
Diarreia aguda	Episódio de diarreia precedendo a artrite dentro de um mês
Uretrite	Uretrite não gonocócica ou cervicite ocorrendo dentro de um mês antes do início da artrite
Sacroiliite	Grau 2-4 bilateral ou grau 3-4 unilateral, de acordo com os seguintes achados radiográficos: 0 = normal, 1 = possível; 2 = mínima; 3 = moderada; e 4 = anquilose

**TABELA 23.3** Critérios classificatórios do grupo ASAS para espondiloartrite axial e periférica<sup>16-19</sup>

Para pacientes com dor lombar há, pelo menos, 3 meses (com ou sem manifestações periféricas) e idade de início menor que 45 anos		Para pacientes com manifestações exclusivamente periféricas
Imagem de sacroiliite* e 1 característica de EpA	ou HLA-B27 positivo e 2 características de EpA	Artrite**** ou entesite ou dactilite mais:
<b>Características de EpA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor lombar inflamatória **</li> <li>• Artrite</li> <li>• Entesite (calcanhar)</li> <li>• Uveíte</li> <li>• Dactilite</li> <li>• Psoríase</li> <li>• DII</li> <li>• Boa resposta ao AINE</li> <li>• História familiar de EpA</li> <li>• HLA-B27 +</li> <li>• PCR elevada***</li> </ul>		<b>Pelo menos 1 dos seguintes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uveíte</li> <li>• Psoríase</li> <li>• DII (atual)</li> <li>• Infecção (urogenital ou intestinal)</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Imagem de sacroiliite*</li> </ul> <p style="text-align: center;">OU</p> <b>Pelo menos 2 dos seguintes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite</li> <li>• Entesite</li> <li>• Dactilite</li> <li>• Passado de DII</li> <li>• História familiar de EpA</li> </ul>

\*Imagem de sacroiliite: inflamação ativa (aguda) na RNM altamente sugestiva de sacroiliite associada com espondiloartrite (EpA) ou sacroiliite definida radiograficamente de acordo com os critérios de Nova Iorque modificados.

\*\*DLI: dor lombar inflamatória = pelo menos 4 dos 5 critérios a seguir: 1. Idade < 40 anos, 2. Início insidioso, 3. Melhora com exercício, 4. Não melhora com repouso, 5. Dor noturna (com melhora ao levantar).

\*\*\*Somente no contexto de DLI.

\*\*\*\*Artrite periférica: geralmente assimétrica e/ou com predomínio em membros inferiores.

nesta análise. Existem atualmente 3 principais hipóteses para explicar o papel patogênico desta molécula no aparecimento das EpAs. Estes modelos possivelmente não são mutuamente excluídos, podendo, talvez, ocorrer simultaneamente.

Primeiramente, como molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, a principal função fisiológica esperada do HLA-B27 é a de apresentar antígenos a linfócitos CD8+ após formar um complexo com  $\beta$ -2-microglobulina

( $\beta$  2m). Esperava-se, então, que a apresentação de peptídeos bacterianos específicos ativasse células T CD8+, que reagiriam cruzadamente com antígenos próprios.<sup>20</sup> Mesmo sem a identificação deste antígeno até o momento, esta hipótese ganhou força nos últimos anos, após a descoberta da associação da espondilite com o gene ERAP1 (uma protease responsável por adequar peptídeos para se ligarem a moléculas MHC classe I e, portanto, serem apresentados).<sup>6</sup> Porém um importante argumento



fala contra esta teoria do “peptídeo artritogênico”: a demonstração de que linfócitos CD8+ não são imprescindíveis para o desenvolvimento de doença articular em 2 modelos animais de espondiloartrites (ratos transgênicos para HLA-B27/  $\beta$  2m e camundongos TNF<sup>DARE</sup>, que exibem semelhantes fenótipos de artrite, sacroiliite e/ou espondilite e inflamação intestinal Crohn-símile).<sup>21-23</sup>

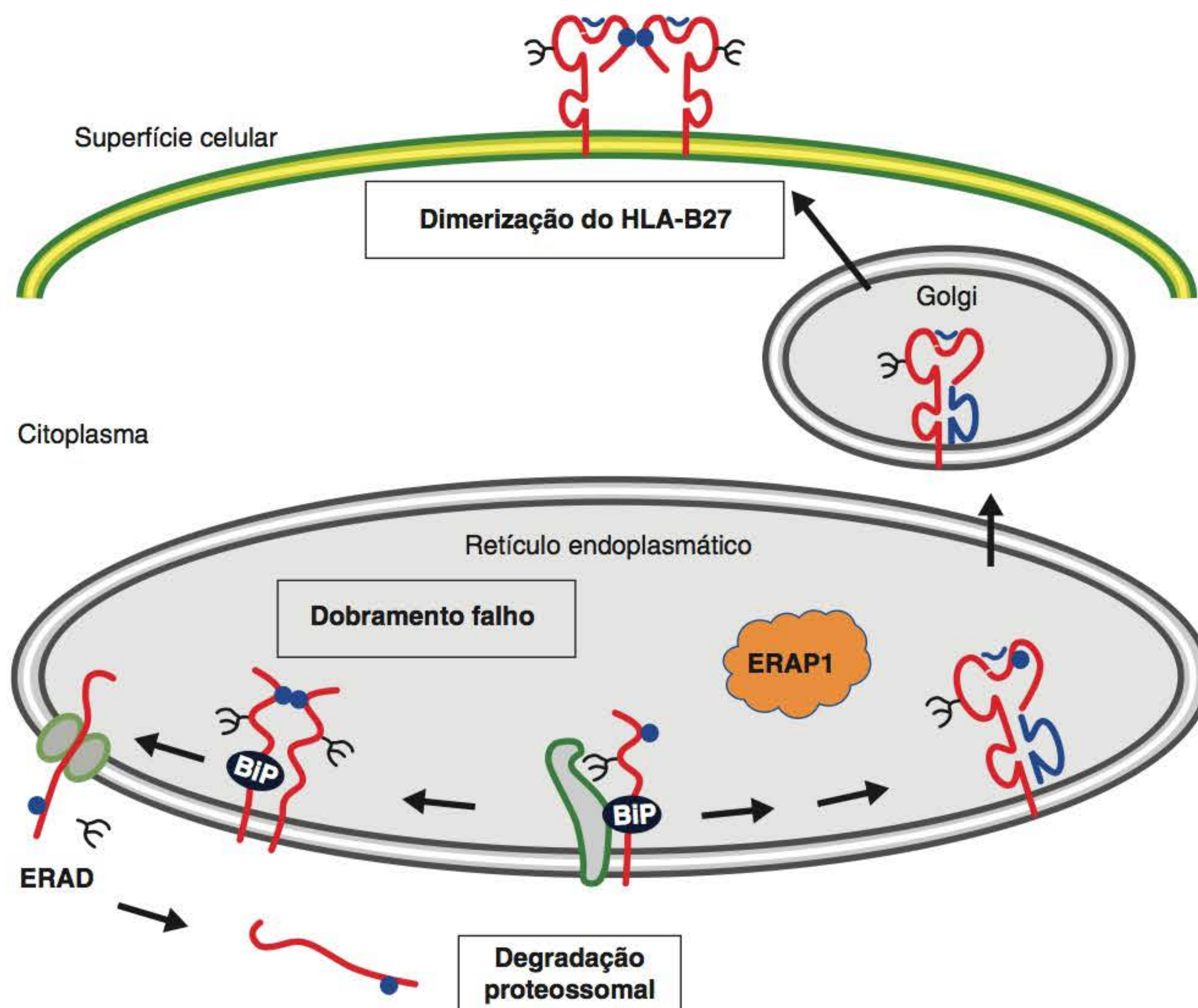
Estes achados reforçam a hipótese de as células mesenquimais (estromais) representarem papel ativo na fisiopatologia das espondiloartrites, suposição apoiada pelo recente encontro de uma “assinatura genética” (superexpressão de determinados genes) específica para as espondiloartrites, independente do seu subtipo ou do tempo de evolução da doença, relacionada com a biologia dos miofibroblastos.<sup>24</sup>

Outras duas teorias tentam explicar a influência do HLA-B27, dando mais valor à imunidade inata que à adaptativa. A primeira trata da tendência destas moléculas de formar homodímeros na membrana celular, que podem ser reconhecidos por receptores específicos de células *natural killers* (NK) e linfócitos T, levando-os à ativação e à produção de mediadores pró-inflamatórios. A segunda aborda a chamada resposta *unfolding protein response* (UPR), uma reação celular em resposta ao estresse no retículo endoplasmático causado pelo acúmulo de proteínas disfuncionais inadequadamente dobradas (*misfolding*).<sup>25</sup> As cadeias pesadas do HLA-B27 tendem a este dobramento falho ou

inadequado. Sabe-se que esta reação aumenta acentuadamente a produção de IL23, citocina pró-inflamatória da família da IL12, considerada essencial na diferenciação de linfócitos Th17, um subtipo celular implicado na gênese de doenças inflamatórias e autoimunes crônicas.

Acumulam-se evidências da importância da participação da IL23 na patogênese das espondiloartrites, como, por exemplo, a associação entre EA e polimorfismos do receptor de IL23 (IL23R). Por outro lado, a presença do polimorfismo R381Q, que reduz a resposta à IL23, diminuindo populações de Th17+, é fator de proteção para EA. Outro indício da importância desta citocina é a boa resposta encontrada em pacientes com EA, AP e psoríase tratados com drogas bloqueadoras do eixo IL23-Th17.<sup>26-28</sup>

Em comparação com a artrite reumatoide, a histologia da sinóvia de articulações periféricas das espondiloartrites difere, na maioria dos estudos, exibindo menor grau de hiperplasia da camada de revestimento (*lining layer*), menor intensidade de infiltração de mononucleares e maior nível de neovascularização.<sup>29-35</sup> Outro aspecto que as diferencia é o tipo de polarização dos macrófagos (que são mudanças fenotípicas que ocorrem durante sua maturação). O tipo M1 (ou clássica), assinalado pela expressão de CD68+, atividade pró-inflamatória e alta capacidade de eliminação de patógenos intracelulares, é a marca da artrite reumatoide. Já o tipo M2 (ou alternativa), apontado



**FIGURA 23.1** HLA-B27 e retículo endoplasmático. Dobramento falho e homodimerização do HLA-B27: As cadeias pesadas do HLA-B27 recém-sintetizadas que falharem em dobrar-se corretamente, associam-se a proteína chaperoni BiP, podendo ou não formar dímeros ligados por pontes dissulfeto e ser eliminado do retículo endoplasmático (RE) através do ERAD (sistema celular que objetiva manter a fidelidade da estrutura das proteínas sintetizadas, eliminando as moléculas que não alcancem a conformação ideal). O acúmulo de proteínas erradamente dobradas dentro do RE inicia a resposta UPR. As cadeias adequadamente dobradas também podem formar homodímeros e ser expressas na superfície celular.<sup>25</sup>



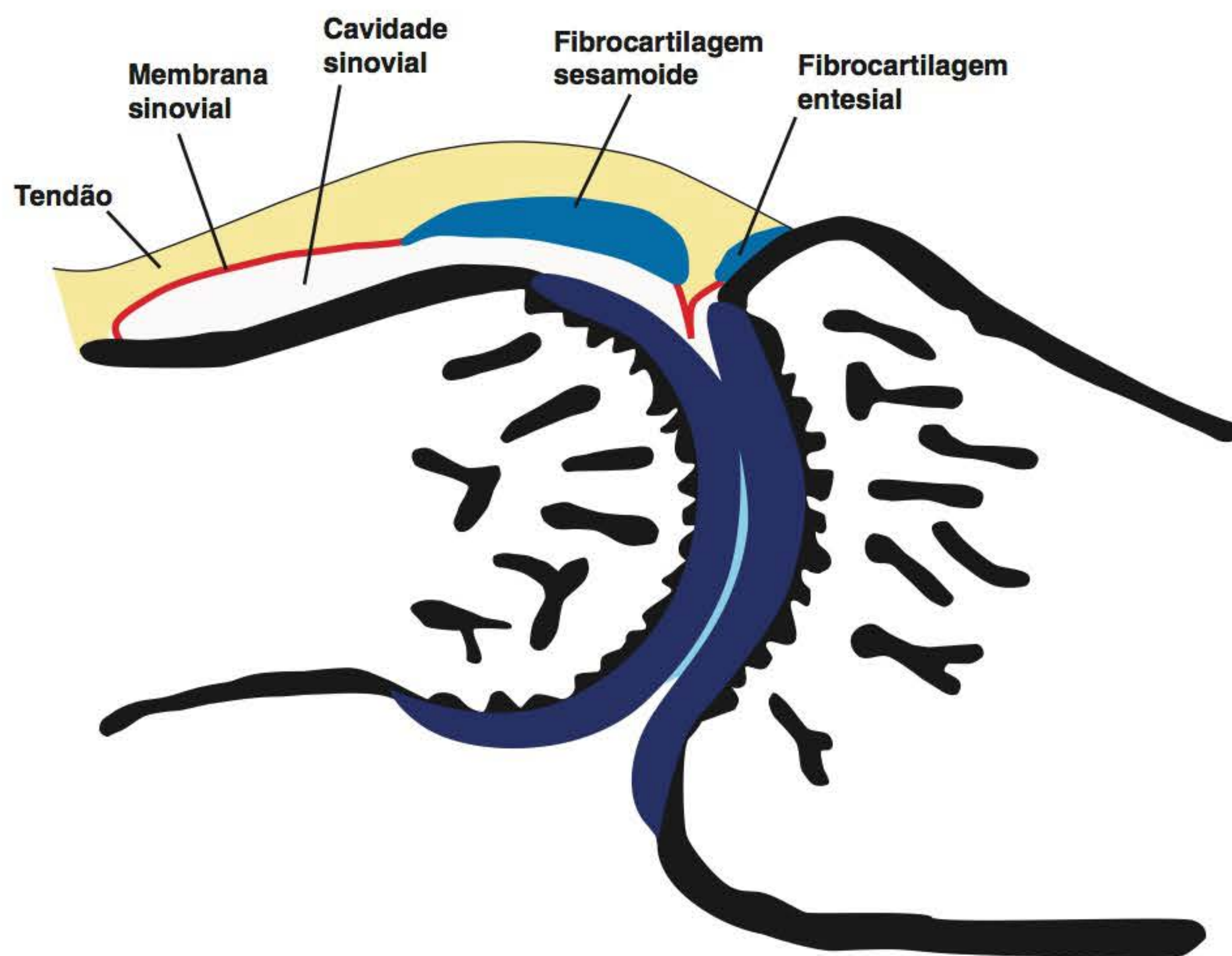
por expressão de CD163+, atividade anti-inflamatória e envolvimento na reparação tecidual, distingue as espondiloartrites. Essa polarização está associada inclusive ao HLA-B27, com mais macrófagos M2 entre pacientes B27 positivos que entre os negativos.<sup>36</sup> O pior desempenho dos macrófagos M2 de indivíduos B27 positivos em eliminar patógenos intracelulares pode explicar a persistência intracelular de *Chlamidia*, um conhecido patógeno causador de artrite reativa.<sup>37</sup>

As ênteses têm sido apontadas como local de início das alterações fisiopatológicas das EpAs e toda esta região de inserção de estruturas, como ligamentos, tendões, bursas e cápsula articular ao osso, é atualmente considerada um órgão.<sup>38</sup> Este órgão êntese, por sua vez, está associado ao tecido sinovial das bursas, das bainhas tendíneas e das articulações adjacentes, formando o que se chama de complexo sinovioentesial<sup>39</sup> (Figura 23.2). Em contraste com a sinóvia, a êntese não é vascularizada e, em condições fisiológicas, não possui células apresentadoras de antígenos, como macrófagos, nem células dendríticas. Esta intimidade entre um tecido propenso ao microdano mecânico (êntese) e outro suscetível à inflamação (sinóvia) parece desempenhar papel importante na gênese das alterações articulares e periarticulares nas espondiloartrites.<sup>39,40</sup>

Até alguns anos atrás acreditava-se que a formação óssea do entesófito fosse somente uma reparação exagerada após a lesão inflamatória e erosiva inicial, como descrito classicamente no trabalho de Ball.<sup>41</sup> Entretanto um interessante estudo<sup>42</sup> que avaliou a inserção do tendão de Aquiles em pacientes com espondiloartrites determinou que a formação de entesófitos acontece em áreas da êntese sujeitas a forças de tensão (como a porção

distal da êntese aquiliana), enquanto as erosões ocorrem em áreas sujeitas a compressão (como a porção proximal e tuberosidade do calcâneo), dissociando-se um processo do outro. Outro grupo, estudando um modelo murino de entesite anquilosante (camundongos machos DBA, que apresentam espontaneamente artrite de curta duração seguida de neoformação óssea entesítica e anquilose articular), também sugere a dissociação entre inflamação e remodelação articular, pela ausência de modulação da osteoproliferação pela terapia com antagonista de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).<sup>43</sup> Várias evidências apontam para a ineficácia dos anti-TNF- $\alpha$  em impedir o dano estrutural osteoproliferativo (neoformação óssea, anquilose) tanto no esqueleto axial quanto nas articulações periféricas nas EpAs,<sup>44-48</sup> embora comprovadamente o façam com dano osteolítico (erosões).<sup>49-53</sup> Os estudos de imagem da coluna vertebral (por raios X [RX] e ressonância magnética [RM]) revelaram que os cantos vertebrais inflamados têm mais chance de desenvolver novos sindesmófitos no futuro do que os não inflamados. Porém, mesmo em alguns locais onde não se pode observar alteração inflamatória alguma, houve neoformação óssea.<sup>54-56</sup> Estes dados, em conjunto, sugerem que a neoformação óssea nas espondiloartrites deve estar associada, mas pode ocorrer independentemente da inflamação e osteólise iniciais.

Por fim, em relação aos fatores ambientais, as bactérias Gram-negativas têm sido os agentes mais estudados, mas até o momento sem nenhum resultado conclusivo. Outras possibilidades relacionadas com o desencadeamento da doença são as relativas ao comportamento. Sabe-se que as mudanças comportamentais que acompanham a percepção e os esforços de adaptação a



**FIGURA 23.2** Complexo Sinóvio Entesial. Exemplo de Complexo sinóvio-entesial (CSE), destacando a intimidade entre as estruturas do órgão êntese e a membrana sinovial adjacente. Esquema de uma êntese do tendão extensor de uma articulação interfalangiana vista no corte sagital de um dedo. A membrana sinovial reveste a superfície profunda do tendão, exceto na região da fibrocartilagem sesamoide, que se comprime contra a cartilagem articular durante a flexão da articulação.<sup>39</sup>



circunstâncias ambientais são marcadas por padrões complexos de alterações neuroendócrinas. Resumindo, os estudos parecem mostrar que, num indivíduo geneticamente predisposto, portando não só o HLA-B27, as influências ambientais (comportamentais, biomecânicas e/ou provenientes de micro-organismos) poderiam ser responsáveis pelo desencadeamento da enfermidade.

## ESPONDILITE ANQUILOSANTE

### INTRODUÇÃO

A EA pode ser definida como doença inflamatória crônica que acomete as articulações sacroilíacas, em graus variáveis a coluna vertebral e, em menor extensão, as articulações periféricas. Mais bem caracterizada no início do século XX, ainda hoje a ela se associam os nomes dos 3 observadores iniciais da doença: von Bechterew, Strumpell e Pierre Marie.

Embora se possa virtualmente encontrá-la, de forma indistinta, nos dois sexos, já que o HLA-B27 incide igualmente entre homens e mulheres, há predileção pelo sexo masculino na proporção de 2-4:1, e a maioria dos pacientes desenvolve os primeiros sintomas entre os 20 e os 35 anos (Tabela 23.4).<sup>57,58</sup> Acomete, principalmente, indivíduos caucasianos, possivelmente pela maior incidência de HLA-B27 nessa amostragem, e é enfermidade relativamente comum, ocorrendo em cerca de 0,1% a 0,2% da população geral. Entretanto, se forem consideradas populações em que a incidência do HLA-B27 é mais alta, como no norte da Europa, a prevalência da doença chega de 0,5% a 1% da população geral. Observa-se também que a enfermidade é muito mais frequente entre parentes de primeiro grau HLA-B27 positivos de portadores de espondilite anquilosante e, também, portadores do antígeno HLA-B27.<sup>13,58,59</sup>

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### Alterações clínicas articulares

A dor ao nível das articulações sacroilíacas e/ou da coluna lombar é a manifestação clínica mais comum. No início, o paciente pode apresentar fases de melhora e de piora do quadro algico, podendo ficar livre dos sintomas por dias e até meses, entretanto, com a completa instalação da doença, a dor se torna diária. Os sintomas melhoram com o calor e a mobilização articular, piorando com o repouso, por isso o paciente geralmente apresenta dor pela manhã e à noite. Associa-se à dor uma rigidez matinal que será tanto mais intensa e duradoura quanto maior for a atividade clínica da doença. A dor lombar pode irradiar pelos membros inferiores, com frequência é bilateral e não há, habitualmente, sintomas de parestesias.<sup>58,60</sup>

**TABELA 23.4** Achados epidemiológicos em 51 pacientes com espondilite anquilosante

<b>Sexo</b>	36 masculino e 15 feminino (2,4:1)
<b>Cor</b>	35 brancos e 16 não brancos
<b>Média de idade ao início dos sintomas</b>	26,8 anos (masculinos) 26,7 anos (femininos)

No exame físico podem-se observar redução e até retificação da lordose lombar, inicialmente por espasmo muscular doloroso e, posteriormente, por anquilose fibrosa e óssea (Figura 23.3). Há graus variáveis de redução da mobilidade lombar em todos os planos: anterior, lateral e posterior. O grau de restrição da flexão anterior pode ser aferido medindo-se o desvio, em flexão, de 2 pontos: o ponto inferior ao nível da junção lombossacra e o ponto superior, 10 cm acima desse nível. Em um indivíduo normal, o desvio dessa linha é  $\geq 5$  cm, considerando-se alterado se for  $< 5$  cm (teste de Schöber).

A progressão da doença na coluna vertebral ocorre de forma ascendente, e na coluna torácica poderão acontecer – além da dor – redução da expansibilidade e aumento da cifose. A redução da expansibilidade torácica pode ser observada durante uma inspiração máxima e após expiração máxima forçada. Realizada ao nível do 4º espaço intercostal, considera-se alterada essa aferição quando for  $\leq 2,5$  cm.

Na coluna cervical podem ocorrer dor, limitação de movimentos, retificação e até perda da lordose fisiológica normal, alterações que às vezes levam a uma projeção da cabeça para frente.

As complicações mais comuns do envolvimento vertebral consistem em subluxação atlas-áxis, deformidades vertebrais e fraturas secundárias a osteoporose.

O acometimento articular periférico – traduzido por dor, edema, calor e limitação – é mais comum nas grandes articulações, como as coxofemorais, joelhos, ombros, tornozelos e metatarsofalangianas, mas pode ocorrer, eventualmente, em qualquer articulação (Tabela 23.5). Embora, de forma prospectiva, possam ser observadas artralguas na maioria dos pacientes, registra-se a presença de artrite crônica em cerca de 30% dos casos.<sup>58,59,61</sup>



**FIGURA 23.3** Retificação da lordose lombar, aumento da cifose torácica e retificação da lordose cervical com projeção da cabeça para a frente, em portador de espondilite anquilosante.



**TABELA 23.5** Artrite/artralgia de membros superiores e inferiores em 51 pacientes com espondilite anquilosante

Variável	Definição
Dor espinal inflamatória	História ou sintomas presentes de dor lombar, dorsal ou cervical, com pelo menos 4 dos seguintes: (a) início antes dos 45 anos; (b) início insidioso; (c) melhora com exercício; (d) associada a rigidez matinal; (e) pelo menos 3 meses de duração
Sinovite	Passado ou presença de artrite assimétrica ou artrite predominante de membros inferiores
História familiar	Presença em parentes de primeiro ou segundo grau de um dos seguintes: (a) espondilite anquilosante; (b) psoríase; (c) uveíte aguda; (d) artrite reativa e (e) doença inflamatória intestinal
Psoríase	Passado ou presença de psoríase diagnosticada por médico
Doença inflamatória intestinal	Passado ou presença de doença de Crohn ou colite ulcerativa, diagnosticada por médico e confirmada por exame radiográfico ou endoscopia
Dor alternante nas nádegas	Passado ou presença de dor alternante nas regiões glúteas
Entesopatia	Passado ou presença de dor espontânea ou dolorimento ao exame da inserção do tendão de Aquiles ou da fásia plantar
Diarreia aguda	Episódio de diarreia precedendo a artrite dentro de 1 mês
Uretrite	Uretrite não gonocócica ou cervicite ocorrendo dentro de 1 mês antes do início da artrite
Sacroiliite	Grau 2-4 bilateral ou grau 3-4 unilateral, de acordo com os seguintes achados radiográficos: 0 = normal, 1 = possível; 2 = mínima; 3 = moderada; e 4 = anquilose

As lesões enteropáticas ocorrem em aproximadamente 1/3 dos pacientes e os locais mais comuns são as inserções dos músculos costovertebrais e costovertebrais, a inserção do tendão de Aquiles, o retrocalcâneo, a inserção da fásia plantar na região subcalcânea, a sínfise púbica e as cristas ilíacas<sup>58</sup> (Tabela 23.6).

### Alterações clínicas extra-articulares

Apesar da predileção pelo acometimento articular, a EA é uma doença sistêmica. Os sintomas constitucionais ocorrem principalmente nas fases de maior atividade ou nos períodos iniciais da doença e consistem em astenia, fadiga, hiporexia, emagrecimento leve e febrícula.

Os olhos são acometidos em cerca de 20% a 40% dos pacientes, havendo uma uveíte anterior aguda (iridociclite), não granulomatosa, unilateral e recidivante (Tabela 23.7). Ocorrem hiperemia ocular intensa, visão borrada, dor, fotofobia e lacrimejamento, de início súbito, geralmente durando de dias a semanas. O processo inflamatório uveal pode recorrer, geralmente, após longos intervalos livres de sintomas, com envolvimento

**TABELA 23.6** Manifestações de entesopatia em 51 pacientes com espondilite anquilosante

	Masculino		Feminino	
	N	%	N	%
Esternalgia	12	33,3	5	33,3
Talalgia	9	25,0	5	33,3
Intercostalgie	10	27,8	3	20,0
Ciatalgia	2	5,6	1	6,7

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas/UFMG.

unilateral alternante (Figura 23.4). O início da uveíte, na maioria dos pacientes, ocorre antes dos 40 anos de idade, sendo a gravidade da fase aguda caracterizada pela presença de grande quantidade de fibrina e células na câmara anterior e ausência de precipitados ceráticos tipo *mutton fat* (gordura de carneiro). As complicações da uveíte anterior incluem a formação de sinéquias (aderências) posteriores, edema cistoide de mácula, catarata e glaucoma, acontecendo especialmente nos casos de uveíte recidivante ou cujo tratamento fora iniciado tardiamente. Embora possa preceder as manifestações clínicas articulares da doença, a uveíte aguda, em média, ocorre após cerca de 2 a 10 anos do início da EA e mais comumente nos pacientes HLA-B27 positivos.<sup>58,62-65</sup>

As manifestações cardiorrespiratórias mais observadas são os distúrbios de condução do ritmo cardíaco, insuficiência aórtica, pericardite, miocardite e uma fibrose pulmonar apical que, com a evolução da doença, torna-se bilateral (Figura 23.5). Assim como em outras doenças inflamatórias crônicas, como lúpus

**TABELA 23.7** Uveíte anterior em 51 pacientes com espondilite anquilosante

<b>Frequência</b>
9 masculinos (25%) e 3 femininos (20%) Total: 12 pacientes (23,5%)
<b>Relação com a doença articular</b>
Em 2 pacientes a uveíte precedeu a artrite Em 10 pacientes a uveíte sucedeu a artrite
<b>Complicações da uveíte</b>
Redução da visão por sinéquias posteriores: 3 pacientes Cegueira: 2 pacientes Neurite óptica: 1 paciente

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas/UFMG.





**FIGURA 23.4** Uveíte anterior aguda, unilateral, em que se observa intensa hiperemia ocular.



**FIGURA 23.5** Fibrose pulmonar apical, unilateral, em 1/3 superior esquerdo em paciente com EA de longa evolução.

sistêmico, artrite reumatoide e artrite psoriásica, tem-se encontrado um maior risco cardiovascular entre os pacientes com espondilite anquilosante, seja por maior prevalência de outros fatores de risco, seja pelo papel da inflamação crônica no desenvolvimento precoce e/ou acelerado de placas ateromatosas ou, ainda, pelos efeitos deletérios cardiovasculares das drogas usadas no tratamento. Quanto mais longo for o tempo de evolução da doença, maiores serão as chances de encontrar tais alterações (Tabela 23.8).<sup>58,65,66</sup>

No aparelho geniturinário, a manifestação mais comum é a prostatite, representada clinicamente por uma piúria estéril.<sup>58</sup>

De descrição mais recente, a nefropatia mesangial por depósitos de imunoglobulina classe A (IgA) vem sendo considerada associada à EA. Hoje, a nefropatia por IgA é reconhecida como a causa mais comum de glomerulonefrite, podendo ser primária

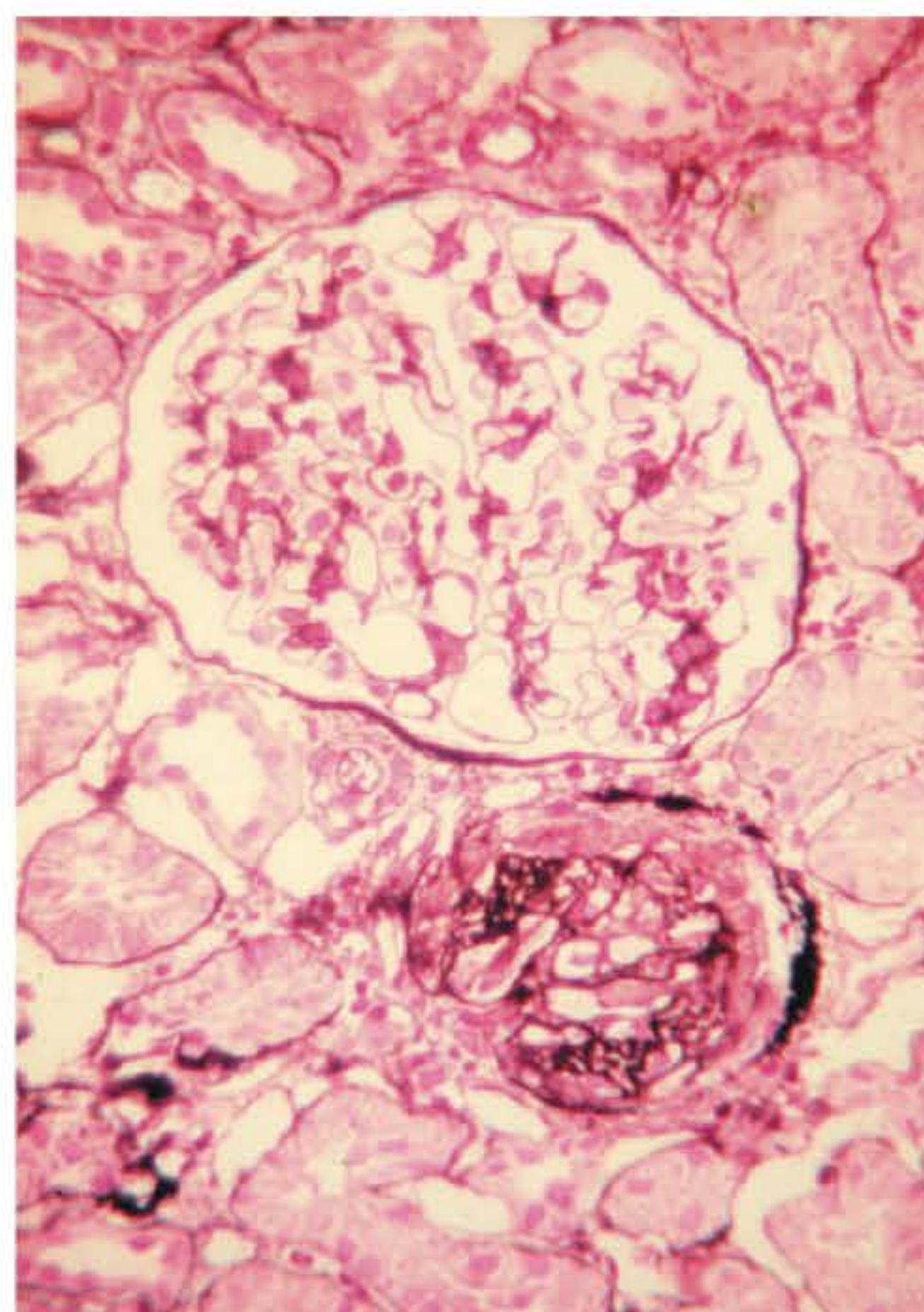
**TABELA 23.8** Manifestações cardiorrespiratórias em 51 pacientes com espondilite anquilosante

Alteração	Nº	%	Sexo
Insuficiência aórtica	3	5,8	M
Insuficiência mitral	1	2,0	M
BCRD*	1	2,0	M
Fibrose pulmonar apical	1	2,0	M

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas/UFMG.

\*BCRD: bloqueio completo de ramo direito.

ou secundária a outras doenças, como, por exemplo, infecção por HIV, toxoplasmose, cirrose hepática, doença celíaca etc. Acontece principalmente em pacientes na 2ª e 3ª décadas de vida, coincidindo com a faixa etária de acometimento das espondiloartrites. O diagnóstico é realizado por meio de biópsia renal, em que se observam, pela imunofluorescência, depósitos de IgA (acompanhados de IgG e C3) no mesângio e, em menor grau, na parede dos capilares glomerulares (Figura 23.6). Tem tradução clínica à custa de hematúria microscópica e, às vezes, macroscópica, podendo ou não ser acompanhada por proteinúria. Hoje se sabe que a nefropatia por IgA primária não tem curso evolutivo tão benigno quanto se acreditava. Estudos recentes mostram que 15% a 40% dos pacientes evoluirão para insuficiência renal crônica. Na nefropatia associada às espondiloartrites não se sabe, ainda, qual a frequência e o prognóstico evolutivo destas lesões. Os fatores relacionados com pior prognóstico são hipertensão arterial sistêmica, proteinúria persistente (sobretudo > 1 g/24 horas), declínio da função renal e presença de síndrome nefrótica.<sup>58,67</sup>



**FIGURA 23.6** À coloração pelo PAS, observa-se espessamento mesangial difuso, e o glomérulo ao lado encontra-se em degeneração. Trata-se de nefropatia por depósitos mesangiais de IgA.



A proteinúria isolada em espondilíticos, muito raramente observada no Brasil, poderia ser uma manifestação de amiloidose renal.<sup>58,68</sup>

A síndrome da cauda equina é complicação rara, possivelmente secundária a uma aracnoidite, e se traduz por um quadro insidioso de dor nas nádegas e nas faces internas das coxas e pernas, com alterações sensoriais e motoras.<sup>65</sup>

As manifestações viscerais que acontecem na EA, particularmente cardiorrespiratórias e neurológicas, embora possam preceder as manifestações clínicas articulares, geralmente ocorrem em fases evolutivas subsequentes, e o perfeito controle da doença articular não tem relação com o aparecimento e a gravidade das alterações viscerais.<sup>58</sup> A Tabela 23.9 mostra os aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos mais comuns em 51 portadores de EA.

### Manifestações laboratoriais

Os achados laboratoriais na EA são inespecíficos e consistem em alterações comuns às doenças inflamatórias crônicas. Podem ocorrer anemia normocítica e normocrômica ou hipocrômica, leucocitose leve, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) e elevações de fosfatase alcalina e de IgA. Níveis normais de VHS e/ou da PCR não excluem atividade de doença. Estas proteínas de fase aguda estão aumentadas em cerca de 40%-50% dos pacientes com atividade axial da enfermidade e em, aproximadamente, 60% na artrite periférica ativa. O aumento de IgA sérica tem alguma correlação com o aumento da VHS e da PCR, mas a fosfatase alcalina não se correlaciona nem com a atividade da doença, nem com o tempo de evolução da mesma.<sup>10</sup>

**TABELA 23.9** Aspectos clínicos, laboratoriais e radiográficos mais frequentes observados em 51 pacientes com espondilite anquilosante

Aspecto	%
Sacroiliite radiográfica	100,0
Dor lombossacra	98,0
Redução da mobilidade lombar	82,4
Aumento de VHS	76,5
Coxartrite	72,5
Presença de HLA-B27	64,7
Gonartrite	58,8
Cervicalgia	49,1
Sindesmofitose	48,5
Artrite de ombros	45,1
Redução da expansibilidade torácica	39,2
Esternalgia	33,3
Calcaneodinia	27,5
Uveíte anterior aguda	23,5

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas/UFMG

A positividade do HLA-B27 não deve ser utilizada como procedimento de triagem de rotina, já que a maioria das pessoas portadoras desse antígeno nunca irá desenvolver EA ou uma das enfermidades do grupo das espondiloartrites. Como regra, aquele paciente no qual a história clínica e o exame físico sugerem EA, mas cujos achados radiográficos não permitem a realização do diagnóstico, a pesquisa do HLA-B27 pode permitir um diagnóstico presuntivo de EA ou uma das enfermidades do grupo das espondiloartrites. Por outro lado, a positividade ao B27 pode ser útil, também, como indicador de prognóstico, já que manifestações extra-articulares, como a uveíte anterior aguda e manifestações cardíacas, são mais frequentes nos pacientes positivos.<sup>10,58</sup>

### Manifestações radiográficas

O marcador radiográfico comum a todas espondiloartrites é a concomitância de um aumento da reabsorção óssea evidenciada pela presença de erosões, com uma elevação da neoformação óssea identificada pela presença de sindesmofitos e de anquilose articular. Diferindo da artrite reumatoide, cujo comprometimento osteoarticular ocorre, primordialmente, nas estruturas sinoviais, as espondiloartrites envolvem, caracteristicamente, as ênteses nas junções osteotendíneas ou osteoligamentares, além do acometimento da membrana sinovial, sobretudo de grandes articulações dos membros inferiores, e das articulações fibrocartilaginosas. As alterações ósseas são manifestadas por excrescências ósseas adjacentes às erosões, proliferações ósseas no nível das ênteses, periostite e anquilose articular.<sup>69,70</sup>

Como o próprio nome indica, as espondiloartrites acometem tanto a coluna vertebral como as articulações periféricas, mas, sem dúvida, o envolvimento das articulações sacroilíacas é um dos mais importantes para o diagnóstico imaginológico das doenças do grupo, sobretudo da espondilite anquilosante.

As articulações sacroilíacas estão entre as mais difíceis de se obter e interpretar imagens devido à sua complexa anatomia e suas superfícies articulares onduladas e irregulares. Mesmo assim, radiografias convencionais devem ser consideradas de eleição para o diagnóstico e o seguimento evolutivo das pessoas com espondiloartrites. Entretanto, têm a particularidade de requerer, do médico assistente, acurácia e experiência para sua interpretação.<sup>69,70</sup>

A melhor incidência para se radiografar as articulações sacroilíacas é a de Ferguson modificada, na qual o paciente é colocado em posição supina, com joelhos e quadris fletidos e o tubo de RX centrado em L5-S1 e angulado a 25-30 graus em direção cranial. As incidências oblíquas também podem ser úteis.<sup>69,70</sup>

As alterações radiográficas típicas da sacroiliite são habitualmente simétricas e, de forma progressiva, podem-se encontrar: perda da nitidez dos contornos da articulação, pseudoalargamento, esclerose óssea subcondral, erosões nas bordas articulares, formação de traves ósseas e redução do espaço articular e, num estágio final, fusão das articulações. As alterações da porção sinovial da articulação, os 2/3 inferiores, são resultantes de condrite e osteíte do osso subcondral adjacente. Como a cartilagem que cobre o lado ilíaco da articulação é mais fina do que a que cobre a articulação do lado sacro, a esclerose subcondral e as erosões são tipicamente observadas, inicialmente, do lado



ilíaco, sendo também mais pronunciadas nesse lado. No 1/3 superior da articulação sacroilíaca, onde os ossos são contidos por fortes ligamentos intra-articulares, o processo inflamatório pode levar a alterações radiográficas similares sendo, entretanto, mais tardias. Quando, após vários anos, ocorre a fusão das articulações sacroilíacas, as erosões tornam-se menos óbvias e a esclerose óssea subcondral desaparece.<sup>69,70</sup>

De acordo com os critérios de New York,<sup>71</sup> a sacroiliite radiográfica pode ser:

- **Grau 0:** normal.
- **Grau 1:** suspeito de alteração, não há alterações definidas.
- **Grau 2:** sacroiliite mínima refere a perda de definição das bordas articulares. Há alguma esclerose, podendo haver erosões mínimas ou discreta redução do espaço articular.
- **Grau 3:** sacroiliite moderada descreve a situação na qual há esclerose; definida em ambos os lados da articulação sacroilíaca, borramento e irregularidade das superfícies articulares, erosões e redução do espaço articular (Figura 23.7).
- **Grau 4:** as alterações mostram fusão das superfícies articulares, associada ou não a esclerose residual.

No diagnóstico diferencial da sacroiliite das espondiloartrites deve-se considerar, entre outras, a osteíte condensante do ilíaco. Trata-se de alteração radiográfica, de causa desconhecida, caracterizada por esclerose óssea que acontece apenas do lado ilíaco da articulação sacroilíaca, geralmente de aspecto triangular, cuja base é voltada para a margem da articulação. Há nítida demarcação da margem articular, sem haver borramento da superfície articular ou erosões. O lado sacro da articulação sacroilíaca é poupado.<sup>58</sup>

Na coluna lombar pode ser observada a quadratura vertebral, lesão que pode ocorrer tanto em estágios iniciais da doença quanto em estágios tardios. Resulta de erosões destrutivas nos ângulos superiores e inferiores dos corpos vertebrais (lesão de *Romanus*), nos locais de inserção do anel fibroso dos discos intervertebrais. A reparação adjacente dos ângulos vertebrais leva



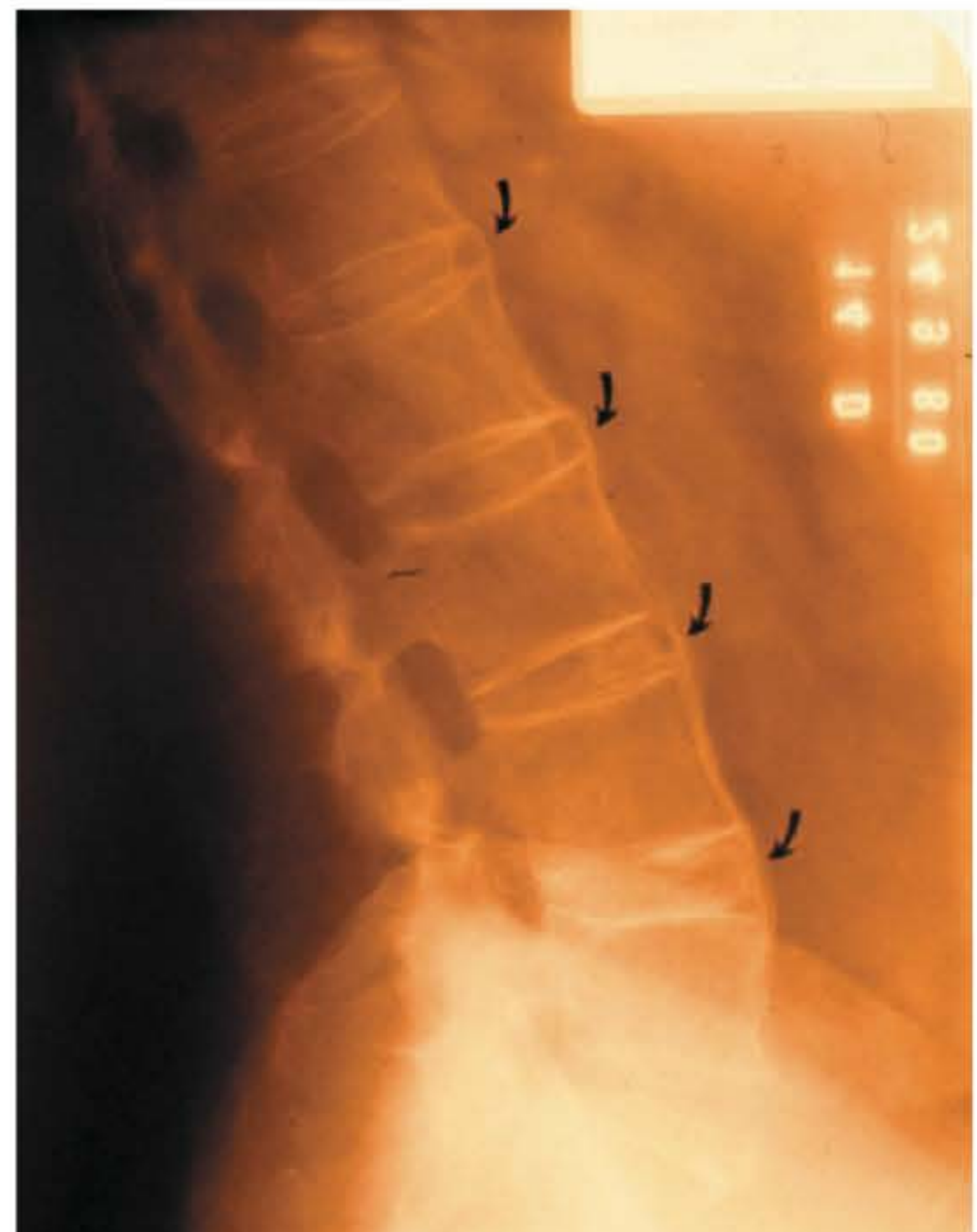
**FIGURA 23.7** RX AP de bacia: esclerose difusa nas superfícies articulares, principalmente nas margens ilíacas, mais intensa à esquerda, redução dos espaços articulares e irregularidades das superfícies articulares. Compatível com sacroiliite grau III bilateral.

a um aspecto denominado ângulo brilhante e ocorre também uma perda da concavidade normal da borda anterior do corpo vertebral. Estas alterações são seguidas por fibrose e ossificação das camadas externas do anel fibroso do disco intervertebral (fibras de Sharpey) e das camadas profundas dos ligamentos longitudinais, sendo chamadas de sindesmófitos, vistos, geralmente, na transição dorsolombar e formados a partir da coluna lombar para a coluna cervical (ascendentes). Na EA os sindesmófitos apresentam, habitualmente, distribuição simétrica e são geralmente delicados, levando, em estágios avançados, a um aspecto de coluna em “bambu” (Figura 23.8). Com a redução da mobilidade da coluna podem ocorrer calcificações dos discos intervertebrais, osteoporose e fraturas vertebrais, em especial se houver também anquilose das articulações interapofisárias. A ossificação do ligamento longitudinal posterior leva à anquilose dos processos espinhosos (Figura 23.9)<sup>69,70</sup>.

Na coluna cervical, as articulações atlas-áxis podem também ser acometidas na EA, podendo haver, inclusive, subluxação e luxação idênticas às observadas em pacientes de artrite reumatoide. O envolvimento das articulações interapofisárias pode levar à fusão dessas articulações.<sup>69,70</sup>

As alterações radiográficas das articulações periféricas na EA ocorrem, sobretudo, nas articulações coxofemorais e nos ombros. Embora, no início da doença, possa ser assimétrica, com a evolução tendem a ser bilaterais e simétricas, levando a uma redução do espaço articular com pouca ou nenhuma erosão óssea.<sup>72</sup>

O acometimento das ênteses pode levar a formação de erosões ósseas e formação posterior de esporões, em especial ao nível da união da fáscia plantar na região subcalcânea e do tendão de Aquiles no retrocalcâneo (Figura 23.10)<sup>58</sup>.



**FIGURA 23.8** Radiografia da coluna lombar, em perfil, mostrando delicados sindesmófitos anteriores e calcificação dos discos intervertebrais.





**FIGURA 23.9** Radiografia da coluna lombar em AP, mostrando ossificação de ligamentos interespinhosos.

### Outros métodos de imagem no estudo da espondilite anquilosante

A tomografia computadorizada (TC) das articulações sacroilíacas mostrou-se mais sensível do que a radiografia simples para a detecção de alterações estruturais, como a esclerose óssea subcondral e as erosões iniciais, mas proporciona ao paciente dose alta e desnecessária de radiação ionizante, sendo, além disso, mais onerosa do que a radiografia. A TC das articulações sacroilíacas tem ainda a desvantagem de não detectar as alterações inflamatórias (edema de medula óssea e osteíte subcondral), que podem ser vistas na RM.<sup>73</sup>

A RM do tecido musculoesquelético é de grande valia, uma vez que as imagens produzidas apresentam excelente contraste entre os tecidos moles e o osso. A cartilagem articular, a fibrocartilagem, a cortical e medular ósseas e a musculatura podem ser facilmente distinguidas pela intensidade de sinal que cada tecido produz. Apresenta ainda como vantagens não utilizar radiação ionizante, ser um método não invasivo e usar uma substância de contraste (gadolínio/ácido pentacético-dietilenotriamina) menos alergênica e com menor toxicidade. Além disso, permite a realização de imagens nos planos transversal, sagital, coronal e oblíquo sem a necessidade de se mudar o paciente de posição.<sup>69</sup>

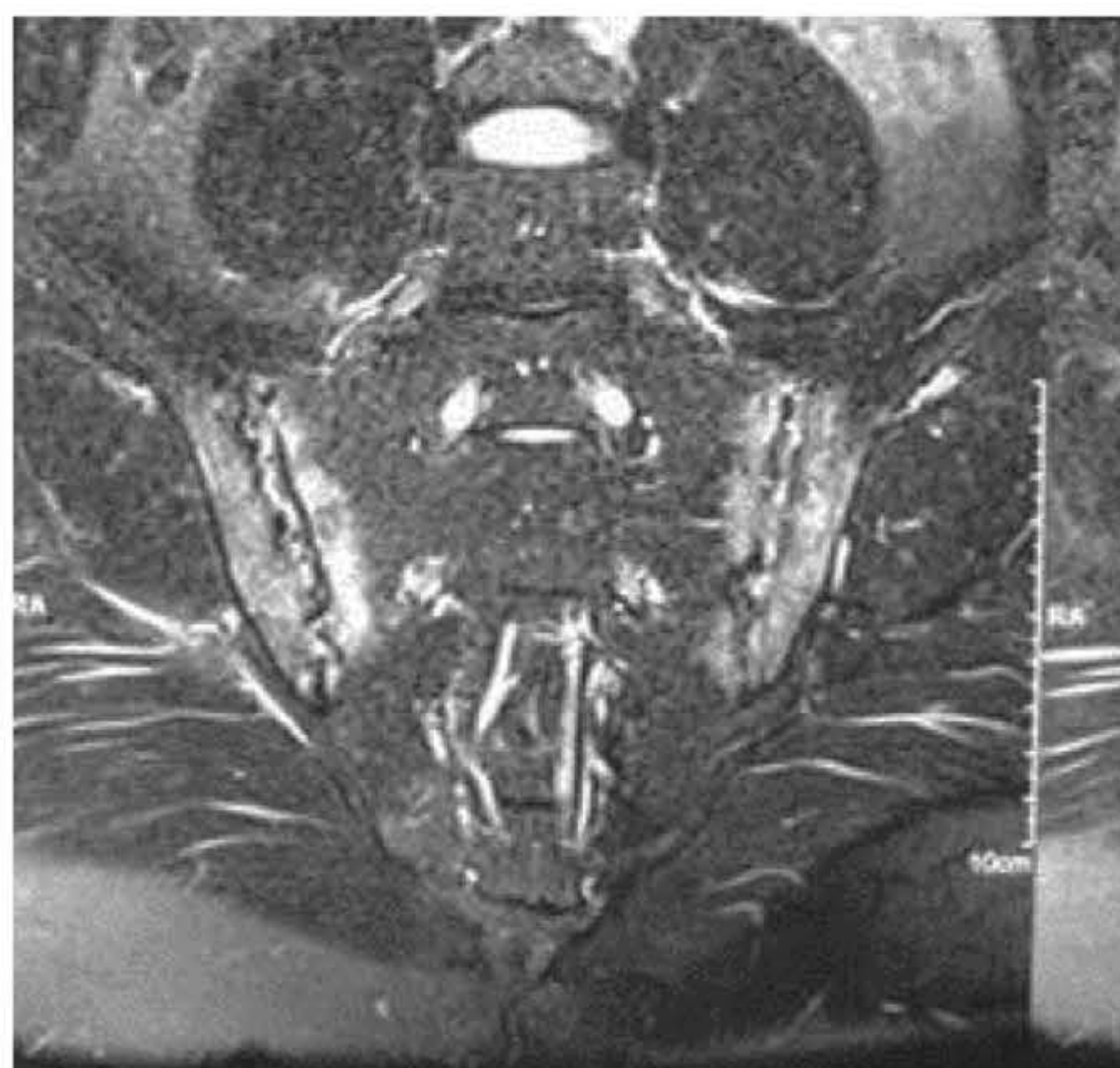
A RM das articulações sacroilíacas é considerada um método de imagem excelente para analisar uma articulação sacroilíaca normal e, claramente, distingue os compartimentos sinovial e ligamentar. Na articulação normal, a cartilagem aparece em ambos os lados do compartimento sinovial da articulação como uma tênue linha de sinal intermediário nas imagens obtidas em T1 e com hipersinal em T2. Uma faixa fina e linear de baixa intensidade de sinal está presente em ambos os lados, íliaco e sacro, da articulação, correspondendo ao osso cortical subcondral normal.<sup>69,70,74</sup>



**FIGURA 23.10** Presença de esporões na inserção do tendão de Aquiles, no retrocalcâneo e na inserção da fáscia plantar na região subcutânea.

Nas espondiloartrites, a RM é capaz de detectar alterações inflamatórias das articulações sacroilíacas que, segundo alguns autores, podem preceder as lesões estruturais vistas à radiografia por 3 a 7 anos.<sup>75</sup> As mais importantes alterações inflamatórias vistas à RM são:

- **Edema de medula óssea/osteíte:** é mais visualizado em sequências com recurso de saturação de gordura, como a chamada *short  $\tau$  inversion recovery* (STIR) ou T2 FATSAT, e aparece, sobretudo, no osso subcondral como áreas hiperintensas (Figuras 23.11 e 23.12). O edema de medula óssea é considerado muito importante para a definição de sacroiliite pelos novos critérios do grupo ASAS.<sup>16,17,76</sup>
- **Sinovite:** é bem visualizada nas sequências em T1 com saturação de gordura e contraste com gadolínio, já que as imagens em STIR não conseguem diferenciar bem a sinovite



**FIGURA 23.11** RNM de sacroilíacas. Corte coronal em T2 com supressão de gordura: Irregularidade das superfícies articulares com edema ósseo medular revelado pelas áreas de hipersinal.





**FIGURA 23.12** RNM de sacroilíacas. Corte coronal em T1: Áreas de esclerose com hipossinal nas margens ilíacas mais evidentes à esquerda.

do líquido sinovial fisiológico. Aparece como uma linha hiperintensa (semelhante à intensidade dos vasos sanguíneos) na margem sinovial da articulação sacroilíaca. O achado isolado de sinovite na ausência de edema de medula óssea é raro e não é suficiente para definir sacroiliite secundária às espondiloartrites, segundo os já referidos critérios de classificação.

- **Entesite:** aparece como sinal hiperintenso tanto nas imagens obtidas em STIR quanto nas sequências em T1 com saturação de gordura e contrastadas com gadolínio. Ocorrem nas junções dos tendões e ligamentos com os ossos, inclusive nos ligamentos interósseos posteriormente.
- **Capsulite:** os sinais produzidos pela capsulite na RM têm características muito semelhantes aos da sinovite, porém as alterações envolvem as cápsulas anterior e posterior da articulação sacroilíaca. A capsulite pode se estender medial e lateralmente em torno do periósteo.

Os outros tipos de alterações detectáveis à RM das articulações sacroilíacas são as lesões estruturais, como a esclerose óssea subcondral, as erosões, a formação de pontes ósseas entre as margens articulares e a deposição de gordura periarticular. Normalmente essas lesões são bem vistas nas sequências simples em T1, com exceção das erosões que podem requerer imagens em T1 com saturação de gordura ou em T2 para serem identificadas. Ressalta-se que os depósitos de gordura aparecem como áreas hiperintensas em T1. As lesões estruturais normalmente são visíveis à radiografia simples das articulações sacroilíacas.<sup>77</sup>

Recentemente, um consenso produzido por um grupo de trabalho chamado ASAS/Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) MRI definiu os critérios para se considerar a presença de sacroiliite na RM. Para que se identifique sacroiliite à RM nos novos critérios de classificação, é necessário haver: uma área de edema medular ósseo (nas sequências em STIR) em um único quadrante da articulação sacroilíaca em, pelo menos, 2 cortes

consecutivos ou, no mínimo, 2 áreas de edema medular ósseo em quadrantes distintos das articulações sacroilíacas no mesmo corte. Segundo os estudiosos do grupo ASAS/OMERACT, não há evidências suficientes para se considerarem as alterações estruturais vistas na RM nos critérios de classificação até o momento.<sup>77</sup>

Embora a RM apresente-se como excelente método de avaliação das articulações sacroilíacas, há também limitações. Quais seriam estes fatores limitantes?

- Trata-se de exame altamente dispendioso, sendo muito poucos os serviços universitários e públicos de atenção à saúde, no Brasil, que dispõem de aparelhos de RM.
- A capacidade da RM de prever a sacroiliite radiográfica no futuro ainda é bastante controversa. Num estudo britânico, a especificidade da RM para prever a sacroiliite radiográfica, após 8 anos de seguimento, foi de 33%-56%, apesar de uma sensibilidade de 100%. Esse fato favorece o superdiagnóstico de espondiloartrite axial e, consequentemente, tratamentos onerosos e desnecessários.<sup>78</sup>
- A presença de edema ósseo no nível da articulação sacroilíaca não é específica da espondilite anquilosante, pois pode acontecer, por exemplo, na presença de pequeno traumatismo local. As alterações das articulações sacroilíacas demonstradas pela RM e caracterizadas por edema da medula óssea não são específicas de espondiloartrite e foram também evidentes em pessoas com doença articular degenerativa e, ocasionalmente, em indivíduos normais.<sup>69,70,74,79,80</sup>
- Há que se ter muita cautela no uso da RM para o diagnóstico precoce de espondilite anquilosante. Na última década, o lançamento dos dispendiosos medicamentos biológicos despertou grande interesse econômico no manejo das espondiloartrites e uma infinidade de trabalhos foi publicada sobre a capacidade da RM de detectar alterações iniciais nas espondiloartrites. Observa-se que o objetivo final é a prescrição destes medicamentos logo no início dos sintomas clínicos, muitas vezes sem passar por todas as etapas dos protocolos ou *guidelines* de tratamento da espondilite anquilosante ou outras espondiloartrites.

Arnbak *et al.* recentemente avaliaram 2.395 artigos referentes ao estudo da RM de articulações sacroilíacas e da coluna lombar por meio das bases de dados MEDLINE e EMBASE. A maioria das publicações foi desconsiderada por não apresentar grupos controles, por casuísticas anedóticas, por ter resultados com apresentações insuficientes ou por apresentar critérios inadequados de diagnóstico etc. Enfim, consideraram apenas dois trabalhos entre os 2.395 artigos avaliados como “estudos de alta qualidade”. Os autores concluíram que se deve ter muita cautela na interpretação de RM de pacientes nos quais se suspeita de espondiloartrite para se evitarem excessos diagnósticos.<sup>81</sup>

- Pacientes com claustrofobia (às vezes se faz necessária anestesia). Mas não é contraindicação.
- Pacientes com marca-passo têm contraindicação absoluta à realização do exame.
- Pacientes com próteses articulares podem realizar o exame se as mesmas forem em outros locais que não a zona de interesse ou se gerarem poucos artefatos. Pacientes que têm *clip* de aneurisma cerebral e *stents* precisam mencionar o tipo de material usado nos procedimentos realizados.



Em suma, na opinião dos autores, a radiografia simples deve ser o exame de escolha para avaliar as articulações sacroilíacas na suspeita de espondiloartrite. A verdade é que, na maioria dos casos, a história e o exame clínico, quando bem feitos, permitem fazer o diagnóstico provisório de espondiloartrite indiferenciada e tratar o paciente, e não o exame de imagem, de maneira adequada. A RM das articulações sacroilíacas deve ser realizada em situações de exceção, em que o resultado contribua, realmente, para a decisão terapêutica.

Reforça-se o que diz a publicação do Conselho Federal de Medicina e do Conselho Regional de Medicina do Paraná (2009): “Os exames complementares devem ser usados para detalhar e/ou comprovar diagnósticos, nunca para gerá-los...”<sup>82</sup>

## DIAGNÓSTICO

Os critérios de New York (1966) e os critérios de New York modificados (1984) são, ao contrário do que pretendiam as publicações originais, de classificação. Isto porque critérios diagnósticos, para serem úteis, devem ser altamente sensíveis para o diagnóstico em estágios iniciais de uma enfermidade.<sup>71,83</sup> Não é o caso, por exemplo, da redução da expansibilidade torácica, considerando-se 2,5 cm ao nível do 4º espaço intercostal, já que se trata de um achado bastante tardio.<sup>58</sup> Nem sempre, nas etapas iniciais da enfermidade, há, também, redução da mobilidade lombar ou uma sacroiliite típica. Por outro lado, critérios de classificação não se aplicam a um paciente individual, mas a grupos de pacientes com o propósito de estudos epidemiológicos. Resumindo, não há critérios diagnósticos válidos para a EA, mas os critérios de classificação podem ser usados como uma “lista de sinais e sintomas diagnósticos”, embora muitos pacientes com enfermidade inicial possam não preencher os requisitos para a classificação. Naturalmente, a decisão de tratar o paciente irá se basear na experiência profissional, e não no preenchimento formal destes critérios de classificação.

Os critérios modificados de New York (1984) consideram EA definida quando ocorre sacroiliite bilateral de graus 2-4 ou unilateral graus 3-4, com pelo menos 1 dos seguintes critérios clínicos:<sup>71</sup>

- Dor lombossacra com pelo menos 3 meses de duração, que melhora com exercício e não alivia com o repouso.
- Limitação da mobilidade lombar nos planos anterior, posterior e lateral.
- Redução da expansibilidade torácica, medida no 4º espaço intercostal, relativa a valores normais para idade e sexo.

Uma crítica a esses critérios é que não existem estudos populacionais relativos à expansibilidade torácica com correção para idade e sexo. De forma semelhante, para a prática clínica diária, não há estudos para a mobilidade lombar, também, relacionando sexo e idade.

## INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A mensuração da atividade de doença numa moléstia predominantemente axial como a EA não é tarefa fácil. Ao contrário do que ocorre na artrite reumatoide, a elevação das provas

inflamatórias (VHS e PCR) apresenta menor correlação com a manifestação clínica da doença. Com o objetivo de quantificar a atividade inflamatória, o prejuízo funcional e a progressão radiográfica da doença, diversos instrumentos de avaliação foram criados. Esses índices permitem comparar, de forma objetiva, pacientes de diferentes centros e mensurar a resposta ao tratamento nos ensaios terapêuticos, além de auxiliar o médico na avaliação do paciente individual. Entre os principais instrumentos de avaliação, destacam-se:

- **Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (Tabela 23.10):** utilizado para medir atividade de doença, constitui-se de 6 perguntas que abordam 5 aspectos clínicos da enfermidade: fadiga, dor no esqueleto axial, dor/inchaço nas articulações periféricas, desconforto à palpação de pontos dolorosos do corpo e rigidez matinal. Esta última é avaliada tanto quanto à duração como quanto à intensidade. Todos os aspectos clínicos são quantificados, pela Escala Visual Analógica (EVA), de 0 a 10 cm. Um BASDAI > 4 indica doença ativa, com necessidade de reavaliação terapêutica, e um BASDAI < 2 indica doença inativa.<sup>84</sup>
- **Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (Tabela 23.11):** mede a capacidade funcional dos doentes espondilíticos e é composto por 10 perguntas que se referem a movimentos específicos do corpo, como, por exemplo, como flexionar o tronco para apanhar uma caneta no chão

**TABELA 23.10** The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Coloque uma marca em cada linha a seguir indicando sua resposta para cada questão, relacionada à <b>semana passada</b> .				
1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?				
0				10 cm
<b>nenhum</b>				<b>intenso</b>
2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?				
0				10 cm
<b>nenhum</b>				<b>intenso</b>
3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?				
0				10 cm
<b>nenhum</b>				<b>intenso</b>
4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?				
0				10 cm
<b>nenhum</b>				<b>intenso</b>
5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que acorda?				
0				10 cm
<b>nenhum</b>				<b>intenso</b>
6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?				
0	30 min	1 h	1 h 30 min	2 h
<b>BASDAI</b> = soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e a média dos valores das questões 5 e 6, dividindo esse total por 5.				



**TABELA 23.11** The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Faça uma marca em cada linha abaixo de cada pergunta indicando o seu grau de capacidade para realizar as seguintes atividades durante a última semana.	
1. Vestir meias ou meia-calça sem ajuda ou auxílio de aparelhos.	0 _____ 10 cm fácil impossível
2. Curvar o tronco para pegar uma caneta no chão sem o uso de um instrumento de auxílio.	0 _____ 10 cm fácil impossível
3. Alcançar uma prateleira alta sem ajuda ou auxílio de um instrumento.	0 _____ 10 cm fácil impossível
4. Levantar-se de uma cadeira sem braços da sala de jantar sem usar as mãos ou qualquer outro tipo de ajuda.	0 _____ 10 cm fácil impossível
5. Levantar-se sem ajuda quando deitado de costas no chão.	0 _____ 10 cm fácil impossível
6. Ficar em pé sem ajuda por 10 minutos sem desconforto.	0 _____ 10 cm fácil impossível
7. Subir 12 a 15 degraus sem usar o corrimão ou outra forma de apoio (andador); um pé em cada degrau.	0 _____ 10 cm fácil impossível
8. Olhar para trás, virando a cabeça sobre o ombro sem virar o corpo.	0 _____ 10 cm fácil impossível
9. Fazer atividades que exijam esforço físico, isto é, fisioterapia, jardinagem ou esporte.	0 _____ 10 cm fácil impossível
10. Ter um dia repleto de atividades, seja em casa ou no trabalho.	0 _____ 10 cm fácil impossível
<b>BASFI</b> = A somatória dos valores em cm anotados nas EVA é dividida por 10 e é dado o valor final.	

ou em atividades da vida diária e como ficar de pé por 10 minutos sem apoio e sem sentir desconforto. É sensível às mudanças que ocorrem com os pacientes no decorrer do tempo ou em resposta ao tratamento, mas o seu uso deve ser evitado em pacientes com doença avançada e sequelas funcionais graves.<sup>85</sup>

- **Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (Tabela 23.12):** instrumento criado para avaliar a mobilidade dos pacientes com EA. Os autores utilizaram 5 medidas para aferir os movimentos do esqueleto axial e do quadril: a rotação cervical, a distância trago-parede, a inclinação lombar

**TABELA 23.12** The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

	Escore		
	0	1	2
1. Distância trago-parede	< 15 cm	15-30 cm	> 30 cm
2. Flexão lombar	> 4 cm	2-4 cm	< 2 cm
3. Rotação cervical	> 70°	20-70°	< 20°
4. Inclinação lombar lateral	> 10 cm	5-10 cm	< 5 cm
5. Distância intermaleolar	> 100 cm	70-100 cm	< 70 cm

BASMI – 0 = indica acometimento leve, 1 = acometimento moderado, 2 = acometimento grave. Os resultados da rotação cervical e da inclinação lombar lateral são as médias das medidas dos lados direito e esquerdo. O escore varia de 0-10.

lateral, o teste de Schöber modificado (para medir a flexão lombar) e a distância intermaleolar (medida indireta da mobilidade do quadril). De acordo com o resultado de cada medida, foram atribuídos os escores 0, 1 ou 2. Portanto o índice BASMI varia de 0 a 10, conforme a pontuação das 5 medidas.<sup>86</sup>

- **Escore radiográficos:** são os principais instrumentos utilizados para avaliar a progressão do dano estrutural da doença. Na EA, 2 escores radiográficos são considerados de maior relevância:
  - **Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI):** analisam-se radiografias simples da coluna cervical em perfil, da coluna lombar em anteroposterior (AP) e perfil e das articulações sacroilíacas em AP. São atribuídas pontuações que variam de 2 a 12. O BASRI mostrou ser o melhor índice para se determinar o dano estrutural já existente;<sup>87</sup>
  - **Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (M-SASSS):** índice que utiliza somente radiografias em perfil das colunas cervical e lombar. São avaliadas as estruturas anteriores das vértebras dos 2 segmentos e atribuídas pontuações quanto à presença de esclerose, quadratura, sindesmófitos e fusão intervertebral. Estudos comparativos revelaram ser este o instrumento mais sensível para se detectar a progressão radiográfica da EA após 2 anos de seguimento. Tem sido o principal método usado nos ensaios clínicos randomizados.<sup>88</sup>

Em 2009, o grupo ASAS propôs um novo escore para mensurar a atividade da EA: o *ASAS-endorsed disease activity score* (ASDAS), que inclui 3 questões do BASDAI, além da avaliação global da atividade de doença pelo paciente (por EVA de 10 cm) e da dosagem das provas inflamatórias (Tabela 23.13). Há uma fórmula específica para o cálculo desse índice e foram recomendados os seguintes pontos de corte: inatividade de doença (< 1,3), atividade moderada (entre 1,3 e 2,1), atividade elevada (entre 2,1 e 3,5) e atividade muito elevada (> 3,5).<sup>89</sup>

Todos os índices supracitados têm a função de produzir uma visão padronizada dos doentes com EA e, dessa forma, permitir a análise coletiva e a comparação entre os diversos centros especializados. No entanto devem ser interpretados com muita cautela diante do caso individual e nunca devem sobrepujar a



**TABELA 23.13** The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

1. Dor na coluna global (questão 2 do BASDAI)
2. Avaliação global do paciente
3. Dor e inchaço nas articulações periféricas (questão 3 do BASDAI)
4. Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASDAI)
5. Proteína C reativa – PCR (mg/L) ou velocidade de hemossedimentação – VHS

Questões 1 a 4 mensuradas por EVA de 10 cm. O cálculo do escore pode ser feito em [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org).<sup>89</sup>

impressão do médico que examina o paciente. Na experiência dos autores, o índice BASDAI, por exemplo, tende a ser superestimado quando existem sintomas de depressão e/ou de fibromialgia. É fácil notar que sintomas como fadiga, dor no pescoço e nas costas, dor à palpação de pontos do corpo fazem parte do espectro de manifestações clínicas da fibromialgia e da depressão.

## PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

A maioria dos doentes com EA apresenta enfermidade de controle relativamente fácil, com acometimentos localizados, mantendo capacidade funcional e de trabalho de maneira praticamente normal. Entretanto, alguns pacientes apresentam restrição musculoesquelética mais grave ou complicações extra-articulares da doença. Assim, antes de detalhar o tratamento desses doentes torna-se necessário discutir a evolução e o prognóstico da moléstia.

O grau de incapacidade induzido pela EA varia entre os pacientes de forma individual, sendo o envolvimento da coluna vertebral e das articulações coxofemorais o mais incapacitante (Figura 23.13). Entre estes, podem-se citar:<sup>90</sup>

- Deformidade em flexão da coluna cervical, levando a dificuldade de, simplesmente, olhar para frente.
- Rigidez da coluna vertebral e dor articular.
- Deformidade em flexão das articulações coxofemorais, podendo levar a transtornos de marcha.

Entre os indicadores de pior prognóstico, quando foram avaliados por Amor *et al.*, 328 pacientes com espondiloartrites, em ordem decrescente, citam-se:<sup>91</sup>

- Artrite coxofemoral – *odds ratio* (OR) = 23
- Dedos em salsicha – OR = 8
- Resposta ruim a anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) – OR = 8
- VHS > 30 mm/h – OR = 7
- Limitação na mobilidade lombar – OR = 7
- Oligoartrite periférica – OR = 4
- Início antes dos 16 anos de idade – OR = 3

Habitualmente, observar-se-á uma evolução tranquila se nenhum dos fatores citados estiver presente (sensibilidade de 92,5% e especificidade de 78%) ao início dos sintomas. Se, por outro lado, o quadril estiver envolvido ou se 3 dos fatores de risco estiverem presentes, provavelmente o paciente terá evolução



**FIGURA 23.13** Exuberante cifoescoliose dorsolumbar, retificação da lordose cervical e projeção da cabeça para a frente, em paciente com EA avançada.

mais tormentosa (sensibilidade de 50%). Nesses casos o paciente deve ser cuidado mais de perto, com visitas mais frequentes e tratamento, de forma global, mais incisivo.

Na experiência dos autores, outro fator muito importante para um pior prognóstico e frequentemente esquecido pelo médico e pela literatura é a falta de adesão do paciente ao tratamento, e várias são as possibilidades para que isto ocorra. Muitos doentes, embora conscientes de suas limitações e demandas, tomam atitudes frontalmente contrárias à orientação terapêutica, numa postura de negação da enfermidade. Assim, assumem riscos ao recusar o tratamento ou fazê-lo de forma incorreta, minimizam ou omitem sintomas, exageram efeitos colaterais de drogas, alguns transmitem otimismo irreal e outros são francamente hostis e desafiadores em relação ao médico, como a responsabilizá-lo por suas dificuldades e limitações. Ao atuarem na contramão de seus interesses, criam situações que ameaçam inviabilizar a relação terapêutica. Ao perceber essas atitudes, cumpre ao médico abordá-las ou, eventualmente, confrontá-las com o paciente, lembrando sempre que não se trata de um embate ou desafio de caráter pessoal, mas de uma simples circunstância do exercício profissional a lhe exigir equilíbrio e paciência até mesmo para lidar com a própria irritação, que pode ser legítima. Mas a questão é o que fazer dela.

Há pacientes que, de outra forma, transformam sua enfermidade numa espécie de negócio, pois a utilizam para obter alguma forma de benefício ou ganho. Ora para receber carinho e atenção da família e do médico, ora para se eximir de responsabilidades como o trabalho e outras obrigações que lhes impõe o seu dia a dia. Resistem ou abandonam tratamentos e cuidados, às vezes de forma incompreensível, pois muitos o fazem após terem alcançado resultados iniciais satisfatórios com as medidas



adotadas. Pode-se, de fato, perceber que existem pacientes que parecem não querer melhorar ou se curar, o que iria desfazer este enredo em que se envolvem e permanecem. Podem se tornar vítimas da sua opção que, se não for percebida e abordada, leva a escolhas de novos esquemas terapêuticos, muitas vezes dispendiosos, ou com mais parafiteiros, ou de segunda linha, a cada fracasso que relatam a seus médicos. Os mecanismos aí implicados são mais frequentemente inconscientes, mas podem chegar à verdadeira simulação quando objetivam de forma intencional, por exemplo, licenças, aposentadorias ou indenizações. Como a espondilite anquilosante consta na listagem de doenças cronicodegenerativas do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) como enfermidade altamente incapacitante e passível de concessão de aposentadoria, com regularidade observam-se pacientes que “necessitam” de doença ativa e invalidante para alcançar seus objetivos.

A EA é uma enfermidade cujos reconhecimento e tratamento precoces são gratificantes. Os objetivos básicos consistem no alívio da dor e da inflamação, bem como na manutenção da postura e da função articular.

Acredita-se ser muito importantes a boa relação médico-paciente e o tratamento adequado dos períodos de depressão que os portadores de doença crônica costumam apresentar. Sempre que houver queixas de dores difusas e, ao exame clínico, não forem observados efetivamente sinais de atividade inflamatória dignos de nota, as demais manifestações clínicas de fibromialgia devem ser rigorosamente investigadas, pois a presença de fibromialgia associada ocorre com relativa frequência e sua correta abordagem é a chave do sucesso terapêutico.

### Cuidados gerais

Entre os cuidados gerais recomendam-se postura correta, colchão de densidade adequada e travesseiro baixo, período de repouso na metade do dia, hábito da natação e proscricção do fumo.

### Fisioterapia e terapia ocupacional

A fisioterapia e, se for o caso, a terapia ocupacional, notadamente os programas de cinesioterapia, devem ser realizadas de forma sistemática em todos os estágios da doença, já que os seus benefícios na prevenção de limitações funcionais e na restauração de adequada mobilidade articular, seja axial ou periférica, somente são observados no período em que o paciente os realiza.<sup>92</sup>

### Anti-inflamatórios não hormonais

Os AINHs são drogas de eleição para as pessoas com EA e devem ser utilizados desde o início do tratamento; não existem trabalhos que, definitivamente, evidenciem que um determinado AINH se mostre superior aos outros na comparação direta.

O uso dos anti-inflamatórios da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), preferenciais e específicos, em pacientes com potencial risco de toxicidade gastrointestinal ou que não toleram os AINHs convencionais, parece representar uma boa opção para casos de uso prolongado de AINH.<sup>93</sup> Estudo realizado por Wanders *et al.* (2005), quando foram avaliados 215 pacientes, demonstrou que o uso contínuo dos AINHs apresenta melhor resposta

quanto aos danos estruturais da doença, em comparação com o uso intermitente dos mesmos. Observaram ainda que o uso continuado dos anti-inflamatórios reduz a progressão radiográfica da doença em pacientes sintomáticos sem aumento substancial de toxicidade.<sup>94</sup>

Novos estudos nesse sentido estão sendo apresentados na literatura. Kroon *et al.* (2012) e Poddubnyy *et al.* (2012) mostraram que o uso continuado de AINHs retardou a evolução radiográfica da doença quando em comparação com o uso de demanda dos mesmos medicamentos. Observaram ainda que pacientes com níveis mais altos de proteínas de fase aguda se beneficiaram mais com esta forma contínua de tratamento, embora não entendam qual seria o significado clínico desses achados.<sup>95,96</sup>

Anteriormente (1993) foram avaliados, no Ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG, entre 107 espondilíticos, 36 pacientes com seguimento de 8 anos quanto ao uso de AINHs.<sup>97</sup> Entre eles, 13 pacientes (grupo I) fizeram uso de AINH de forma contínua e foram avaliados outros 23 (grupo II) que, em igual período, não fizeram uso regular de anti-inflamatórios. Esses últimos pacientes não faziam controle médico regular e usavam medicamentos de ação variada, como analgésicos, anti-inflamatórios, vitaminas do complexo B etc., em vários locais de atendimento médico.

Entre os pacientes do grupo I observaram-se: ausência de sindesmofitose, Schöber alterado em 15,4%, artrite crônica em 7,7% e fusão de articulações sacroilíacas em outros 7,7%. Por outro lado, entre os do grupo II encontraram-se: sindesmofitose em 65,2%, Schöber alterado em 91,3%, artrite crônica em 56,5% e fusão de articulações sacroilíacas em outros 56,5%.

Em relação às manifestações viscerais, não foram observadas distinções entre os dois grupos. Embora muito pequena a casuística àquela época, concluiu-se que o uso continuado dos AINHs, junto à supervisão médica realizada de forma regular e de maneira compromissada, pode retardar a evolução das manifestações clínicas articulares e periféricas da enfermidade.

Não se encontra ainda estabelecido por quanto tempo o AINH deve ser utilizado de forma contínua nos pacientes com espondilite anquilosante, mas poder-se-ia considerar que sua retirada fosse lenta e gradual, após a completa remissão clínica e laboratorial da enfermidade.

### Corticosteroides

A eficácia dos corticosteroides, até o momento, não foi avaliada em estudos bem desenhados para tratar pessoas com espondilite anquilosante. Interessante é que estas drogas são utilizadas, em reumatologia, para tratar várias das enfermidades do tecido conjuntivo e, por seu baixo custo, necessitam ser, pois, testadas nas espondiloartrites. Poder-se-ia questionar que, como os pacientes espondilíticos podem apresentar redução da sua massa ossea, o uso dos corticoides poderia agravar esta possível osteopenia/osteoporose. Por outro lado, sabe-se que a imobilidade axial e periférica proporcionada pela doença poderia também levar a perda de massa óssea. Caso o esteroide seja efetivo em aliviar a dor e a inflamação, como ocorre na artrite reumatoide e em outras doenças do tecido conjuntivo, certamente o paciente poderia ter amplitude articular suficiente para permanecer ativo



e, em sendo assim, retardaria e/ou preveniria a osteopenia/osteoporose.

No Ambulatório de Espondiloartrites do Serviço de Reumatologia do HC-UFMG, em atividade desde 1983, utilizam-se a prednisona ou prednisolona ou, eventualmente, outros corticoides para tratar os períodos de maior atividade da enfermidade. Assim, utilizam-se doses de 5-10 mg de prednisona/prednisolona, ou o equivalente de outra droga esteroide, em dose única matinal ou fracionada em duas tomadas diárias, de acordo com o caso em questão. Quando o paciente encontra-se assintomático ou bastante oligossintomático, faz-se a redução progressiva do medicamento até a sua suspensão.

Em presença de mono ou oligoartrite periférica, rebelde ao uso de AINHS e/ou corticoides sistêmicos, a aspiração articular e a infiltração com esteroides podem proporcionar bons resultados. Na presença de entesite muito sintomática, como esporão do calcâneo, podem ser feitas de 1 a 3 infiltrações com esteroides, com intervalo entre elas de 3 semanas. Não se devem infiltrar tendões, como o de Aquiles, sob o risco de ruptura dos mesmos.<sup>92</sup>

### Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

Os anti-TNF- $\alpha$ , os quais são classificados como agentes biológicos, utilizados no tratamento de pessoas com EA são infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe. O uso concomitante de drogas imunomoduladoras, como o metotrexato, não está indicado, já que não existem estudos conclusivos que evidenciem melhora clínica adicional.<sup>92</sup> Observa-se, no entanto, que, na prática clínica do dia a dia, muitos serviços de reumatologia utilizam o metotrexato ou a sulfassalazina associados aos anti-TNF- $\alpha$ .

Uma metanálise realizada em 2007 mostrou que infliximabe, adalimumabe e etanercepte apresentam eficácia similar em pacientes com EA.<sup>98</sup> As respostas iniciais ao tratamento são relativamente rápidas e, em longo prazo como 2 a 5 anos, são duradouras.<sup>99</sup> Os pacientes que não respondem a um determinado agente anti-TNF- $\alpha$  podem responder a outro.<sup>100</sup>

Aqueles pacientes que apresentam ótima resposta clínica aos agentes anti-TNF- $\alpha$  e que interrompem a medicação geralmente apresentam recidiva da doença logo após a descontinuação do tratamento.<sup>101,102</sup> Talvez o maior espaçamento entre as administrações dos medicamentos ou a redução na dose do anti-TNF- $\alpha$  possa manter o paciente bem controlado, mas ainda são necessários estudos nesse sentido.

A despeito da importante eficácia alcançada com os agentes anti-TNF- $\alpha$ , seu uso indiscriminado, como se observa hoje em dia, deve ser desencorajado devido ao alto custo dos medicamentos e, sobretudo, pela falta de dados de segurança em longo prazo.<sup>99,103</sup>

Como os agentes anti-TNF- $\alpha$  são de utilização relativamente recente, existem dúvidas em relação à redução da progressão da enfermidade com a administração desses medicamentos. Segundo van der Heijde *et al.*, não há dados convincentes de que os agentes anti-TNF- $\alpha$  reduzam a progressão radiográfica da doença.<sup>46</sup>

De acordo com o Consenso Brasileiro de Tratamento das Espondiloartrites (2007), os agentes biológicos seriam indicados para a redução de sinais e sintomas de pacientes com doença ativa, de moderada a grave intensidade, com resposta inadequada

a 2 ou mais AINHS num período mínimo de observação de 3 meses e que não responderam ao uso de MTX ou sulfassalazina em casos de artrite periférica persistente e em atividade.<sup>92</sup>

O infliximabe, um anticorpo monoclonal IgG1-quimérico humano-murino, é uma medicação de uso endovenoso e sua administração deve ser realizada em centros de infusão e com serviço médico experiente no acompanhamento do paciente. A dose recomendada é de 3-5 mg/kg, parecendo haver uma tendência atual em se utilizar a dose de 5 mg/kg/infusão. Usa-se um esquema inicial de ataque (doses a 0, 2 e 6 semanas) e outro de manutenção, a cada 6 a 8 semanas. Embora o esquema padronizado para o tratamento de manutenção com infliximabe para pacientes com artrite reumatoide seja de infusões a cada 8 semanas, alguns pacientes com EA necessitariam recebê-las a cada 6 semanas.

O etanercepte, uma proteína recombinante de fusão do receptor Fc do TNF, é utilizado na dose de 50 mg/semana por via subcutânea (SC).

O adalimumabe, um anticorpo anti-TNF totalmente humano, é indicado na dose de 40 mg, a cada 2 semanas e, como o etanercepte, também SC.

O golimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano, anti-TNF- $\alpha$ , é administrado em injeções SC de 50 mg a cada 4 semanas.

Os agentes biológicos foram desenvolvidos com base em sua capacidade de neutralizar, *in vitro*, os efeitos do TNF, e seus mecanismos de ação nos pacientes com artrite reumatoide e com espondiloartrites continuam em fase de estudos. Entre os mecanismos de ação relatados até o momento citam-se: inibição da rede de citocinas pró-inflamatórias, redução da infiltração celular sinovial, indução da apoptose de monócitos, de linfócitos e de macrófagos, desativação endotelial e inibição da angiogênese, redução da destruição cartilaginosa e óssea e modulação de funções imunes.<sup>104</sup>

Aproximadamente 80% dos pacientes respondem ao tratamento com um dos agentes anti-TNF, sendo a resposta clínica alcançada geralmente nas primeiras 6 semanas.<sup>105</sup>

Vários são os efeitos colaterais relacionados com o uso dos agentes anti-TNF. As reações alérgicas infusionais (infliximabe) ocorrem em 2%-3% dos pacientes, manifestando-se por cefaleia, opressão torácica, broncoespasmo, hipotensão, sudorese, edema pulmonar e anafilaxia. Estes paraefeitos podem ser minimizados ou evitados com a administração prévia de anti-histamínicos e corticoides. Reações cutâneas, como prurido e urticária, podem acontecer secundariamente ao uso de infliximabe, adalimumabe e etanercepte, bem como reações no local da injeção, como eritema local, dor e equimoses quando é utilizada a via SC de administração (adalimumabe e etanercepte).<sup>106,107</sup>

Outros efeitos colaterais relacionados com o uso dos agentes biológicos seriam os aumentos da incidência de infecções como das vias aéreas e urinárias. O aparecimento de doenças infecciosas granulomatosas, como a tuberculose, também tem sua incidência aumentada, sobretudo nos países pobres, como o Brasil. Outras infecções relacionadas com o uso dos agentes anti-TNF incluem: infecções por micobactérias atípicas, candidíase, aspergilose, citomegalovírus, criptococose, coccidioidomicose, histoplasmoses, listeriose, nocardiose, e pneumocistose. De maneira geral, o uso de drogas anti-TNF aumenta o risco de



infecções sérias, embora a magnitude deste aumento ainda não esteja bem documentada em estudos.<sup>108,109</sup>

A detecção de infecção em qualquer topografia obriga a suspensão imediata do agente anti-TNF e o tratamento adequado da mesma. Após a certeza da cura da infecção, conforme a gravidade da mesma, o tratamento poderá ser reiniciado.

O uso de agentes biológicos anti-TNF associa-se, ainda, a outros paraefeitos, como: agravamento ou desencadeamento de doenças desmielinizantes; aumento da incidência de neoplasias, sobretudo linfomas; citopenias; indução de autoanticorpos (fator antinuclear [FAN] positivo, anticorpos anti-DNA e anticorpos anti-Sm), sobretudo com infliximabe e etanercepte; precipitação ou exacerbação de insuficiência cardíaca; hepatotoxicidade; exacerbação de psoríase; ocorrência de vasculites do sistema nervoso central.<sup>110-113</sup>

Consideram-se contraindicação absoluta ao uso dos agentes anti-TNF:

- Infecção ativa, especialmente tuberculose.
- História de neoplasia há menos de 5 anos.
- Doença desmielinizante (p. ex.: esclerose múltipla, neurite óptica).
- Insuficiência cardíaca (com classe funcional 3 ou 4).
- Gravidez e amamentação.

## Drogas modificadoras da atividade da doença

### SULFASSALAZINA

A sulfassalazina foi inicialmente utilizada no tratamento de pacientes espondilíticos, em 1986, com Feltelius e Hällgren.<sup>114</sup> O estudo teve a duração de apenas 12 semanas, sendo alocados 19 pacientes no grupo placebo e 18 pacientes no grupo de EA. Quatro pacientes em cada grupo não completaram o estudo. Foi permitido que, em caso de dor, os pacientes fizessem uso de AINH. Ao final da pesquisa, os autores concluíram que a droga é útil em portadores de EA, no entanto trata-se de trabalho passível de críticas por ser aberto, sem controle do uso de AINHS, permissão para realização de tratamento fisioterápico e, sobretudo, por ser realizado por período extremamente reduzido e com pequena casuística. Após estes estudos iniciais surgiram várias publicações, com desenhos similares e, também, passíveis de crítica, concluindo pela eficácia da sulfassalazina na artrite periférica de pacientes com EA. Por outro lado, os resultados com o medicamento no envolvimento axial da enfermidade não se mostraram satisfatórios.

Posteriormente foram realizados 2 ensaios controlados comparando sulfassalazina e placebo. No primeiro, por Dougados *et al.*, estudaram-se a eficácia e a tolerabilidade da sulfassalazina, em doses de 2 a 3 g/dia, no tratamento de 351 pacientes com espondiloartrites, sendo 134 com EA.<sup>115</sup> Dos pacientes do grupo da sulfassalazina, 60% apresentaram efeitos adversos à droga e 30% não conseguiram completar o estudo pelo mesmo motivo. Em relação à eficácia, não houve diferenças com o grupo placebo em relação às manifestações axiais da moléstia. Na artrite periférica, os pacientes da sulfassalazina obtiveram resposta clínica positiva em apenas 1 dos 4 parâmetros analisados, quando em comparação com o grupo placebo. Esta resposta ocorreu em relação à avaliação realizada pelo paciente, quando,

no grupo da sulfassalazina, 60% consideraram a droga eficaz contra 44% do grupo placebo.

O outro ensaio foi realizado por Clegg *et al.*, quando avaliaram 619 pacientes com espondiloartrites, sendo 264 com EA. No grupo dos 187 pacientes com acometimento predominantemente axial, as respostas clínicas observadas foram de 40,2% no grupo da sulfassalazina e 43,3% no grupo placebo. No grupo dos 432 pacientes com artrite periférica, a resposta clínica ocorreu em 42,7% do grupo placebo e 59% do grupo sulfassalazina.<sup>116</sup>

Chen e Liu publicaram uma metanálise em 2005 que incluía dados de 11 ensaios clínicos randomizados e concluíram que a sulfassalazina foi mais efetiva que o placebo apenas em reduzir a intensidade da rigidez da coluna vertebral e a taxa da VHS.<sup>117</sup>

Nossa experiência com a sulfassalazina em pessoas com EA é ruim, tanto no que tange à eficácia quanto em relação à tolerabilidade. Considerando que vários dos estudos iniciais em relação à sulfassalazina duraram um tempo insuficiente, as casuísticas pequenas, os estudos abertos e não bem conduzidos levaram a sulfassalazina, no nosso ponto de vista, a um lugar enganoso de destaque na terapêutica dos pacientes com EA.

Assim, poder-se-ia sugerir que aqueles profissionais que desejem, mesmo assim, prescrever o medicamento, que o façam nos pacientes com artrite periférica, na dose de 30-50 mg/kg/dia, divididos em 2 administrações após as refeições.

Os pacientes com entesite e com envolvimento axial não respondem ao tratamento com a sulfassalazina, o que foi evidenciado nas inúmeras publicações. Dos pacientes que não têm respostas ao tratamento pelo tempo aproximado de 4 meses, a droga deve ser retirada. Entre os paraefeitos mais comumente relatados estão: tonteira, zumbido, mal-estar geral, náusea, cefaleia, febre, eritema cutâneo e prurido. Controle hematológico trimestral deve ser feito para leucopenia, neutropenia, anemia megaloblástica e aumento das enzimas hepáticas.

### METOTREXATO

O MTX tem sido utilizado em espondilíticos com doença persistentemente ativa, a despeito do tratamento convencional, e os melhores resultados se mostram em pacientes com envolvimento articular periférico. Entretanto, como ocorre com o uso da sulfassalazina, não há ensaios conclusivos demonstrando seu real valor no tratamento da EA.

Sampaio-Barros *et al.* (2000), em estudo aberto com 34 pacientes utilizando 12,5 mg/semana de MT, intramuscular durante 1 ano, encontraram resposta clínica favorável em 18 (53%), particularmente aqueles com artrite periférica; entretanto não se observaram respostas naqueles com envolvimento axial.<sup>118</sup>

Chen e Liu (2004), avaliando os poucos ensaios com o uso do MTX no tratamento de pacientes espondilíticos, concluíram pela necessidade de trabalhos mais bem desenhados, maior amostragem de pacientes, estudos randomizados e, em longo prazo, que o medicamento seja indicado (ou não) a doentes com EA.<sup>119</sup>

A despeito da falta de ensaios randomizados e controlados, o Serviço de Reumatologia do HC-UFMG utiliza o MTX, VO ou SC, em doses médias de 10-25 mg/semana, em 1 a 3



tomadas, num período de 24 h, naqueles pacientes com envolvimento articular periférico e que não respondem ao tratamento com AINH, associado ou não aos corticoides e à terapia física. Rotineiramente deve-se prescrever ácido fólico, na dose de 5 a 10 mg/semana, sobretudo no dia seguinte ao da administração do MTX.

### Tratamento das manifestações extra-articulares

Em relação ao tratamento das manifestações viscerais na EA deve-se ter em mente que não há paralelismo entre essas manifestações clínicas e a atividade articular da doença. Diante da perspectiva de um quadro de uveíte anterior aguda o paciente deve ser encaminhado ao oftalmologista com experiência neste sentido. Na confirmação da crise de uveíte anterior, o oftalmologista habitualmente indica o uso de midríaticos e cicloplégicos (para dilatar e paralisar a pupila), com o objetivo de evitar as complicações que as crises de uveíte anterior podem proporcionar, como a formação de sinéquias posteriores e anteriores, catarata, glaucoma e edema cistoide de mácula; colírio de corticoide (para reduzir a inflamação ocular); e, nos casos mais graves e recorrentes, uso de corticoide sistêmico. A redução e a retirada do corticoide oral deve ser feita de forma lenta com o intuito de se evitar rebote da crise de uveíte.<sup>62,63</sup>

Para os casos de uveíte com tendência à cronicidade ou recidivante (3 ou mais agudizações por ano) que dependa de corticosteroides sistêmicos, ou, ainda, que seja resistente aos tratamentos anteriores e/ou tenha risco potencial de perda visual, pode-se indicar, apesar da escassez de dados, o uso de imunossuppressores como MTX, azatioprina, micofenolato e ciclosporina.<sup>120-127</sup> Outra opção são os agentes anti-TNF monoclonais (adalimumabe e infliximabe), que já demonstraram eficácia em tratar e prevenir recidivas de uveíte em pacientes com EA, embora o mesmo não valha para o receptor solúvel etanercepte.<sup>128-130</sup>

Intervenções cirúrgicas em pacientes EA são realizadas em casos bem selecionados e, no acometimento grave das articulações coxofemorais, pode haver indicação de prótese total, mas sempre levando em consideração a atividade física e a idade do paciente. Nos pacientes muito jovens, na medida do possível, deve-se retardar ao máximo a indicação de prótese. As complicações da coluna vertebral, como fraturas e deformidades graves, são também tratadas cirurgicamente, mas é preciso ter o cuidado de encaminhar o paciente a mãos experientes, já que são formas de tratamento de alto risco.

## ARTRITE REATIVA

### INTRODUÇÃO

O termo artrite reativa refere-se a uma artrite inflamatória secundária a uma infecção, na qual não se consegue cultivar o micro-organismo causal a partir do líquido sinovial.<sup>131</sup> Reconhecem-se 2 modelos epidemiológicos diferentes da síndrome, sendo que um se desenvolve após infecção intestinal e o outro, após infecção do trato urogenital, de transmissão sexual. No primeiro tipo de artrite têm sido incriminadas as infecções por

*Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Há estimativas de que 6%-30% dos indivíduos com infecção intestinal desenvolvam a doença cerca de 2-4 semanas após a infecção inicial.<sup>131</sup> No segundo modelo epidemiológico, as infecções por *Chlamydia trachomatis* têm sido a causa encontrada.<sup>132</sup> A participação do *Ureaplasma urealyticum* e do *Mycoplasma hominis* na gênese das artrites reativas, até o momento, é incerta. Ocorrem em cerca de 1%-3% das pessoas com uretrite não gonocócica e as manifestações clínicas articulares acontecem também após 2-4 semanas da infecção inicial. No entanto, a incidência da artrite reativa varia muito nas populações estudadas em todo o mundo, em parte, pelas amplas variações na positividade do HLA-B27 nos diferentes grupos étnicos.

Um dos avanços mais significativos dos últimos anos foi a demonstração da persistência de antígenos microbianos na membrana e no líquido sinovial de pacientes com artrite reativa, mas o micro-organismo não foi, até o momento, cultivado a partir da articulação afetada. Mais recentemente observou-se que não somente o DNA da *Chlamydia* pode ser encontrado no material de biópsia sinovial, mas também o RNA mensageiro.<sup>133</sup> Tal fato sugere que a *Chlamydia trachomatis* possa encontrar-se viva no interior da articulação. Por outro lado, as dificuldades de detecção por PCR das enterobactérias levantam a hipótese de que estas não se encontrariam vivas na articulação, mas, talvez, noutros locais do organismo.

A artrite reativa, com a mesma frequência, acomete indivíduos de ambos os sexos, quando a infecção incitante é de natureza gastrointestinal, e predomina no sexo masculino quando a transmissão da infecção é de natureza sexual. Tem um pico de incidência dos 20 aos 40 anos e é incomum em indivíduos abaixo dos 15 anos e nos idosos.

O termo síndrome de Reiter, proposto em 1942 por Bauer e Engleman, atualmente está restrito aos casos caracterizados pela tríade uretrite, conjuntivite e artrite. Na verdade, hoje o termo síndrome de Reiter seria muito mais uma homenagem a Hans Reiter, que, em 1916, descreveu os primeiros sintomas da enfermidade e poderia ser utilizado como sinônimo de artrite reativa.<sup>134</sup>

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como a artrite reativa é enfermidade sistêmica, frequentemente há sintomas gerais como fadiga, mal-estar, hiporexia, emagrecimento e febrícula.

As características clínicas articulares periféricas incluem artralgiias, oligoartrite ou, menos comumente, poliartrite, de predomínio em membros inferiores, com frequência assimétrica. É comum o início das queixas articulares acontecer de forma aguda, podendo ocorrer rigidez articular, calor, edema e certo grau de rubor nas articulações afetadas. Os joelhos, os tornozelos, os quadris e as metatarsofalangianas são as articulações mais habitualmente envolvidas. Os cotovelos e os punhos, com alguma frequência, podem também ser acometidos.<sup>58,135</sup>

As entesites são encontradas com frequência em doentes de artrite reativa, sendo o tendão de Aquiles, em sua inserção no retrocalcâneo, e a fásia plantar, em sua inserção na região



subcalcânea, os locais mais comumente envolvidos.<sup>136</sup> Podem ser vistos, ao estudo radiográfico, erosões e/ou esporões de aspecto grosseiro. Os chamados “dedos em salsicha” (dactilite) consistem em um edema difuso dos dedos das mãos e dos pés, frequentemente de distribuição assimétrica, sendo também uma manifestação de entesite (Figura 23.14). Essas alterações são encontradas em enfermos acometidos por artrite reativa e artrite psoriásica, sendo, o seu achado considerado de alto índice de suspeição desses diagnósticos.<sup>137</sup> Menos comumente podem ocorrer manifestações de entesite nas articulações coxofemorais, nos ombros, nos cotovelos, na sínfise púbica e nas articulações manubrioesternais, esternocostais, costovertebrais e esternoclaviculares.

O acometimento da coluna vertebral, tal qual ocorre na espondilite anquilosante, é ascendente. A coluna vertebral é mais comumente envolvida nos pacientes com doença mais grave, nas formas recorrentes ou crônicas em evolução. Em pacientes com doença de longa evolução, o acometimento axial pode ser muito semelhante ao que ocorre na EA.

O envolvimento das articulações sacroilíacas acontece em cerca de 20%-30% dos pacientes e com frequência é assimétrico, em especial nas fases iniciais da enfermidade (Figura 23.15). Parece que o acometimento da coluna vertebral e das articulações sacroilíacas é mais encontrado nos pacientes HLA-B27 positivos.<sup>58</sup>

É difícil de avaliar a prevalência das manifestações clínicas extra-articulares, já que os cuidados são, com frequência, fragmentados, pois os pacientes podem procurar médicos das mais diversas especialidades.<sup>135</sup>

As queixas de uretrite são muito comuns em pacientes de artrite reativa e podem ocorrer, inclusive, naqueles cujo agente incitante inicial fora originário de uma infecção intestinal. Geralmente ocorre 1 a 3 semanas antes das manifestações clínicas articulares e há queixas de queimação durante ou após o ato de urinar. Podem-se observar, ao exame clínico, hiperemia e edema

do meato uretral. Pode ainda haver uma secreção mucoide vista no meato uretral, em especial observada pelo paciente pela manhã, ao acordar. Em cerca de 80% dos pacientes do sexo masculino pode acontecer uma prostatite manifestada clinicamente por piúria estéril. A presença de cistite hemorrágica é uma complicação incomum das artrites reativas. As mulheres podem apresentar uma “salpingite reativa”, vulvovaginite e, também, piúria estéril.

As manifestações mucocutâneas de ulceração oral e balanite circinada costumam ser autolimitadas e recidivantes. Consistem em pequenas lesões superficiais e podem passar despercebidas por serem geralmente indolores (Figura 23.16). A ceratodermia, que ocorre principalmente em palmas, plantas e escroto, consiste em lesões hiperkeratóticas autolimitadas e se cura sem deixar cicatriz. Inicialmente ocorrem vesículas de base eritematosa, progredindo para a formação de maculopápulas e nódulos que podem permanecer isolados ou, então, confluir (Figura 23.17). As unhas podem tornar-se espessadas e endurecidas, levando a um diagnóstico diferencial difícil com o acometimento ungueal da artrite psoriásica e das onicomicoses.

Os olhos podem ser envolvidos por uma conjuntivite bulbar ou, às vezes, de manifestação apenas subtarsal, que, embora seja geralmente autolimitada, pode evoluir, em alguns casos, com episclerite, ceratite ou mesmo úlcera de córnea (Figura 23.18). Os sintomas da conjuntivite consistem em hiperemia da conjuntiva bulbar, dor em queimação e lacrimejamento. Pode ocorrer uma secreção mucopurulenta, tipicamente estéril, embora ocasionalmente possam-se cultivar *Chlamydia trachomatis* a partir do raspado subconjuntival. Os sintomas de conjuntivite perduram, em média, 1 a 2 semanas.<sup>62,63</sup>



**FIGURA 23.14** Edema difuso do 3º dedo de uma das mãos (“dedo em salsicha”).

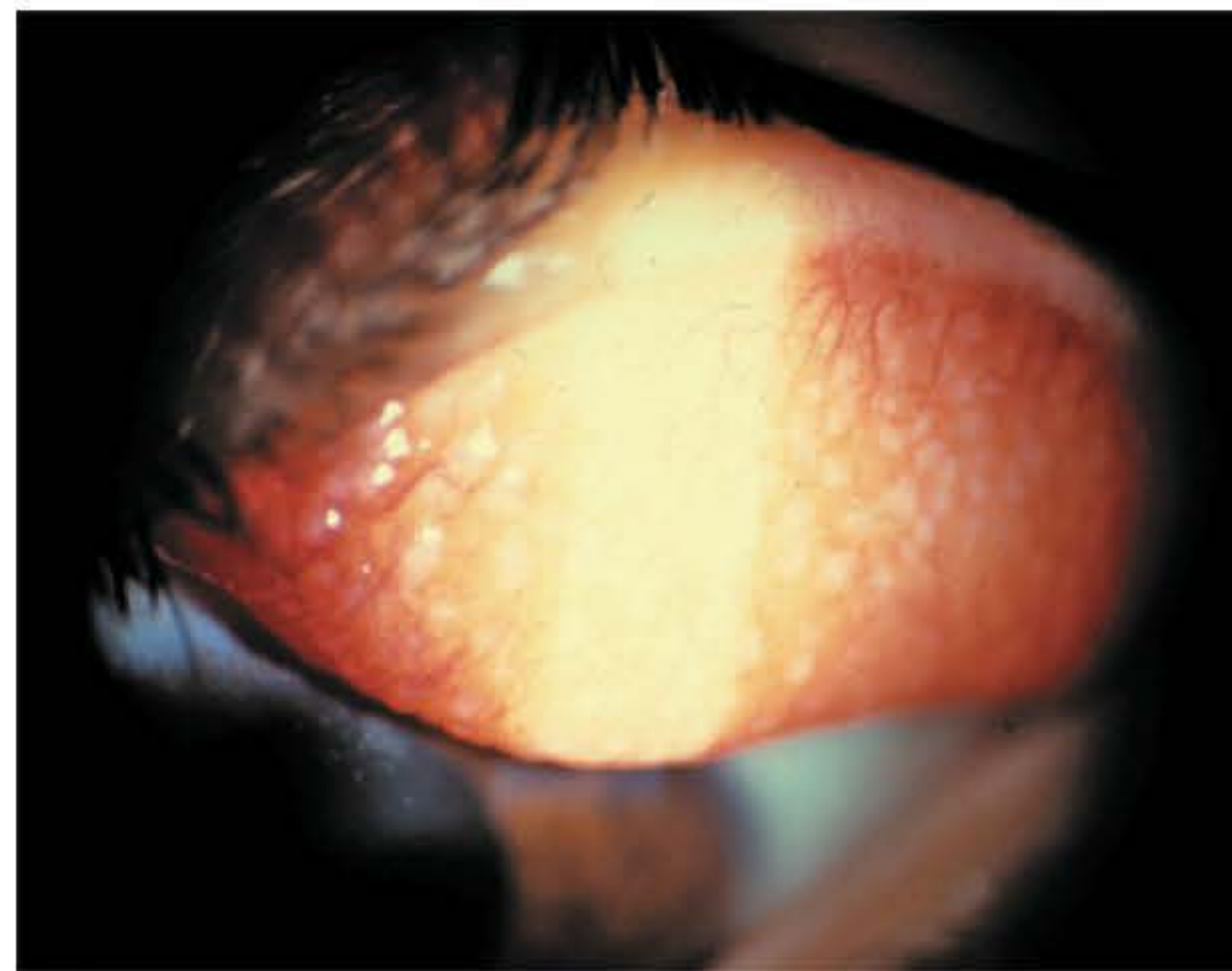


**FIGURA 23.15** Sacroiliite assimétrica mostrando esclerose óssea subcondral, redução do espaço articular e formação de pontes ósseas, à esquerda. À direita observa-se articulação sacroilíaca normal, em paciente de síndrome de artrite reativa.





**FIGURA 23.16** Balanite circinada, em paciente com artrite reativa, mostrando aspecto eritematoso e moteado da glândula.



**FIGURA 23.18** Conjuntivite subtarsal, evidenciando folículos acinzentados difusos.

A uveíte anterior aguda ocorre em cerca de 20%-30% dos casos, sendo a sintomatologia, a presença de complicações e a evolução clínica semelhantes às observadas em pacientes com EA. Na presença de processo inflamatório muito ativo pode ocorrer uma formação de nível hídrico na câmara anterior, secundariamente à presença de exsudato inflamatório (hipópio), conforme se observa na Figura 23.19. O acometimento do segmento posterior dos olhos é relatado ocasionalmente.<sup>62,63</sup>

Outras manifestações clínicas menos comumente relatadas são distúrbios de condução do ritmo cardíaco, insuficiência aórtica, epididimite, nefropatia por depósitos mesangiais de IgA, fibrose pulmonar, neuropatia periférica, hemiplegia transitória e lesões de nervos cranianos.<sup>58,67</sup>

### MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

A natureza inflamatória da artrite reativa é traduzida por elevação da PCR e da VHS, sendo comuns valores > 60 mm na primeira hora, nas fases iniciais ou de maior atividade da doença. Entretanto o encontro de marcadores inflamatórios normais não é incompatível com o diagnóstico de artrite reativa,

especialmente nas fases de maior cronicidade da enfermidade. Poderá haver, ainda, leucocitose e anemia, ambas de leve a moderada intensidade. O líquido sinovial é de natureza inflamatória e não séptica.<sup>58</sup>

Em pacientes brancos, americanos e europeus com artrite reativa, a prevalência de HLA-B27 é de cerca de 70%-95%.<sup>58</sup>

Para a detecção do possível agente desencadeante da enfermidade, naqueles pacientes cujo evento inicial é de natureza gastrointestinal, deve-se realizar coprocultura, preferencialmente antes de serem ministrados antimicrobianos. Entretanto, passada a fase aguda da sintomatologia gastrointestinal, quando já apareceram as manifestações clínicas articulares da doença, a cultura das fezes apresenta menor sensibilidade.<sup>138,139</sup>

Os exames sorológicos não são úteis para identificar infecções por *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* e espécies de *Salmonella*, pois, além de apresentarem baixa sensibilidade, não permitem concluir se a infecção é atual ou pregressa.<sup>138,139</sup>

Nos pacientes com queixas geniturinárias, ou até mesmo naqueles cuja infecção inicial é inaparente, pode-se realizar a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* mediante cultura do raspado endouretral ou endocervical. Como a *Chlamydia trachomatis* é



**FIGURA 23.17** Ceratodermia blenorragica em plantas, mostrando nódulos hiperkeratóticos difusos.



**FIGURA 23.19** Uveíte anterior aguda caracterizada por hipermia ocular difusa e nível hídrico na câmara anterior (hipópio) em paciente com artrite reativa.



um parasito intracelular, não faz sentido pesquisá-la nas secreções. Uma alternativa é a pesquisa da *Chlamydia trachomatis* por visualização direta após coloração com anticorpos fluorescentes (imunofluorescência direta). É necessário pesquisar em células epiteliais da uretra ou do colo uterino, que são coletadas com *swab*. Considera-se padrão ouro, na pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, a identificação, por PCR, de seu DNA em infecções sintomáticas ou não, seja no líquido sinovial ou em outros locais. A amostra de urina apresenta sensibilidade ligeiramente inferior.<sup>138,139</sup> A Tabela 23.14 traz sugestões de propedêutica para identificar micro-organismos relacionados com a artrite reativa.

## DIAGNÓSTICO

Não existem critérios diagnósticos validados para a artrite reativa. Entre os critérios propostos, os mais utilizados são os do III Workshop Internacional de Artrite Reativa, de 1996 (Tabela 23.15), que definem a doença como uma oligoartrite assimétrica predominante em membros inferiores associada à evidência de infecção prévia ou atual por meio de história e/ou exame físico e/ou por exame laboratorial, excluindo-se outra enfermidade reumática.<sup>140</sup>

### Dificuldades para se estabelecer o diagnóstico de artrite reativa

- O quadro clínico relacionado com a infecção incitante inicial frequentemente pode passar despercebido. Usualmente, o quadro diarreico é autolimitado e, às vezes, de leve intensidade, podendo não ser noticiado pelo paciente. De forma semelhante, as queixas de uretrite são muitas vezes discretas. No homem, a disúria pode ser leve e a descarga uretral matinal, muito discreta ou até inexistir. Na mulher, ainda mais facilmente, a uretrite pode passar despercebida.
- Muitas vezes o médico assistente tem o primeiro contato com os pacientes meses a anos após o quadro clínico inicial.

**TABELA 23.15** Critérios de classificação das artrites reativas<sup>140</sup>

#### Artrite assimétrica, predominante em membros inferiores e evidência de infecção precedente

- História de diarreia ou uretrite num período de quatro semanas, precedendo a artrite
- Cultura de fezes positiva
- Detecção de *Chlamydia trachomatis* no exame de urina ou no *swab* urogenital
- Anticorpos contra lipopolissacarídeos ou outros antígenos específicos anti-Yersinia ou anti-Salmonella de subtipo IgG-IgA ou IgG-IgM.
- Anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis*
- Detecção de DNA de *Chlamydia trachomatis* por PCR, na articulação.

Nesse ínterim, os pacientes já não se lembram mais a respeito da infecção inicial.

- De certa forma, a artrite reativa de transmissão sexual pode acontecer em pessoas com maior índice de promiscuidade. Não é raro que pacientes façam uso preliminar de antibióticos e, assim, exames laboratoriais futuros, na pesquisa do agente etiológico da doença, sejam negativos.
- Centros menores, e até grandes centros, não dispõem de exames complementares de rotina que propiciem o diagnóstico presente ou passado da infecção desencadeante inicial.
- Diante das dificuldades relacionadas, possivelmente alguns pacientes com diagnóstico de espondiloartrite indiferenciada tivessem, na verdade, artrite reativa.

## CURSO E PROGNÓSTICO

A artrite reativa apresenta evolução variada após o início dos sintomas e a instalação da enfermidade. Assim, podem-se encontrar 4 tipos básicos de evolução:<sup>58</sup>

**TABELA 23.14** Sugestão de propedêutica para diagnóstico etiológico de artrite reativa

Exame	Objetivo	Observação
Gram nas fezes	Identificar bactérias com morfologia sugestiva de <i>Campylobacter</i>	Como a coprocultura específica para <i>Campylobacter</i> não é disponível em todos os laboratórios, a visualização de germes com morfologia sugestiva pode apoiar o diagnóstico
Coprocultura	Identificar possíveis patógenos	A definição de espécie é feita por sorotipagem. O exame habitual é seletivo para <i>Shigella</i> spp, <i>Salmonella</i> spp e cepas patogênicas de <i>E.coli</i> .
Cultura para <i>Yersinia enterocolitica</i>	Identificar <i>Yersinia enterocolitica</i>	A coprocultura comum não é a mais indicada, pois este micro-organismo demanda temperaturas menores para crescimento
Pesquisa de <i>Chlamydia trachomatis</i> por imunofluorescência direta	Identificar o agente em células epiteliais	O uso de anticorpos monoclonais permite sensibilidade de 80-90% com especificidade de 98*-99%, quando comparado com a cultura. Útil para detecção de infecções conjuntival, uretral, retal e endocervical
Cultura para <i>Chlamydia trachomatis</i>	Identificar o agente em amostras de raspado endocervical e uretral	A <i>Chlamydia trachomatis</i> cresce e forma inclusões intracitoplasmáticas que são visualizadas 48 a 72 h após incubação. Sua especificidade é próxima a 100% com sensibilidade entre 70 e 90%. Necessário meio de transporte específico
PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i>	Identificar DNA de <i>Chlamydia trachomatis</i> em infecções sintomáticas ou assintomáticas	Considerado atualmente padrão ouro. Amostras de urina ou de células epiteliais podem ser pesquisadas, sendo que a sensibilidade é ligeiramente inferior na urina. Pesquisa em líquido sinovial pode ser útil



**TABELA 23.16** Curso clínico-evolutivo de 32 pacientes com artrite reativa após 6,7 anos

	Masculino (N = 20)	Feminino (N = 12)	Total (N = 32)
Atividade persistente	7	2	9
Atividade policíclica	9	6	15
Remissão superior a 2 anos	4	4	8

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas/UFMG.

- A artrite inicial é autolimitante, com duração de cerca de 6 a 12 meses e pode não mais recorrer. Cerca de 35% dos pacientes podem ter esta evolução.
- A doença entra em remissão, mas recorre de forma intermitente. Esta recorrência pode ser manifestada por artrite, entesite ou uma manifestação extra-articular. Aproximadamente 35% dos pacientes têm essa evolução.
- A enfermidade evolui com períodos de melhora e de piora, mas não apresenta remissão completa durante seu curso evolutivo. Nesta categoria encontram-se 25% dos enfermos.
- Cerca dos 5% dos pacientes apresentam doença inflamatória ativa e persistente ao longo dos anos e podem apresentar artrite destrutiva grave de múltiplas articulações periféricas e/ou alterações difusas da coluna vertebral.

A Tabela 23.16 mostra o curso evolutivo de 32 pacientes com artrite reativa do Serviço de Reumatologia do HC-UFMG.

Existem vários fatores de risco que influenciam o prognóstico dos pacientes em relação à cronificação:

- Falta de adesão do paciente ao tratamento.
- Presença do HLA-B27.
- Sexo masculino.
- Presença de manifestações viscerais.
- Identidade do agente agressor. Sabe-se que na artrite reativa, cujo agente incitante inicial é de transmissão sexual, usualmente *Chlamydia trachomatis*, o prognóstico é pior do que na doença adquirida por transmissão pós-disentérica.

## TRATAMENTO

A balanite circinada deve ser cuidada com higiene e cremes de corticosteroides, ao passo que a ceratoderma blenorrágica é tratada com o uso de agentes ceratolíticos e pomadas de corticosteroides.

A uveíte anterior aguda tem, em seu tratamento, as mesmas condutas relacionadas com a uveíte que ocorre na espondilite anquilosante.

O tratamento das manifestações articulares e enteropáticas seguem as mesmas linhas diretrizes observadas em pacientes com EA no que tange aos cuidados gerais do paciente e à reabilitação. Além destes, 3 tipos de terapia são usados nos cuidados de pacientes com artrite reativa: a inflamação aguda é tratada com AINHs e eventualmente corticoides; a infecção, com antibióticos; e a doença crônica, com drogas modificadoras da atividade da doença (DMADs).

Os AINHs são muito úteis para tratar a artrite e a entesite, sendo utilizados em dose máxima nas fases de maior atividade da enfermidade e administrados enquanto permanecer qualquer atividade de doença, e a sua suspensão é realizada de maneira gradual. Não há evidências de que um determinado anti-inflamatório seja superior a outro.<sup>141</sup>

Os corticoides, até o momento, não estão estudados no tratamento de pacientes com artrite reativa, não havendo trabalhos randomizados que aprovem ou reprovem a sua indicação. É comum se observarem, na literatura, expressões como “parece não ser efetivo”. Normalmente os utilizamos, na artrite e/ou entesite muita ativa, em doses de 5-15 mg/dia, divididas em 2 ou 3 tomadas, associado aos AINHs. Em nosso ponto de vista os resultados têm sido compensadores. Uma vez que o paciente alcança a estabilidade, são retirados gradativamente, antes da redução e/ou suspensão do AINH.<sup>141</sup>

Em presença de mono ou oligoartrite periférica rebelde ao uso de AINHs e/ou corticoides sistêmicos, a aspiração articular e a infiltração com esteroides pode proporcionar bons resultados. Na presença de entesite muito sintomática, como esporão do calcâneo, podem ser feitas de 1 a 3 infiltrações com esteroides, com intervalo entre elas de 3 semanas. Não se devem infiltrar tendões, como o de Aquiles, sob o risco de ruptura do mesmo.

## Antibióticos

É consenso na literatura o tratamento da infecção inicial com o uso de antibióticos. Na fase aguda da diarreia infecciosa, ou se o resultado da coprocultura for positivo, o tratamento da infecção intestinal deve ser feito com sulfametoxazol 800 mg/trimetoprima 160 mg, 2 vezes ao dia, ou ciprofloxacina 500 mg, VO, 2 vezes ao dia, ambos durante 7 a 10 dias.<sup>142</sup> Geralmente, quando o paciente procura o reumatologista, já obteve remissão da sintomatologia intestinal e, nessa situação, não há necessidade de terapia antibiótica.

Quando a *Chlamydia trachomatis* for o agente incitante inicial, seu tratamento deve ser realizado, durante 14 dias, com antibióticos do grupo da tetraciclina, como a doxiciclina ou a minociclina 100 mg 2 vezes ao dia. Recentemente, também a azitromicina tem sido indicada na infecção por *Chlamydia trachomatis*, em dose única de 1 g.<sup>142</sup>

É imprescindível o tratamento dos parceiros para se evitar reinfecções. Não existem evidências de que o tratamento prolongado com antibióticos seja eficaz na artrite reativa. As pessoas que têm história prévia de artrite reativa, mesmo que a doença tenha remitido, devem usar preservativos em suas relações sexuais devido ao risco de recidiva da artrite após reinfecção urogenital.

## Drogas modificadoras da atividade da doença

Para os casos considerados intratáveis, isto é, na enfermidade de curso rapidamente progressivo, têm sido propostos a sulfassalazina (1,5-3 g/dia) e agentes imunossuppressores, como o MTX (10-25 mg/semana) e a azatioprina (1-2 mg/kg/dia). Deve-se ressaltar que não existem estudos randomizados e controlados, com casuísticas adequadas, que mostrem o real valor do MTX e



da azatioprina. Mesmo assim, o MTX é considerado medicação de uso corrente nos pacientes com artrite reativa, em doses de 10-25 mg/semana, em 2 a 3 administrações em 24 horas. A azatioprina poderia ser reservada aos pacientes que não respondem ao MTX.

Caso se torne necessário usar imunossupressores, deve-se realizar antes a pesquisa de anticorpos anti-HIV, já que sua positividade contraindica o uso dessas drogas.

A sulfassalazina, na dose de 2.000 mg/dia, foi comparada com placebo, em ensaio realizado por Clegg *et al.* (1996), durante 36 semanas, quando se avaliaram 134 pacientes. Clinicamente observou-se melhora em 62% dos pacientes que receberam sulfassalazina e em 48% dos que receberam placebo. Na avaliação realizada pelos pacientes não houve melhora estatisticamente significativa. Não a utilizamos em pacientes com artrite reativa.<sup>143</sup>

Em relação aos agentes biológicos infliximabe, etanercepte e adalimumabe, há relatos de casos isolados sugerindo bons resultados. Os autores têm pacientes que não responderam aos tratamentos anteriores e alcançaram ótimos resultados com o uso dos medicamentos anti-TNF- $\alpha$ . Como ainda não há estudos randomizados, duplo-cegos e com casuísticas adequadas, considera-se que estes medicamentos poderiam ser indicados, com prudência, a casos resistentes aos tratamentos citados anteriormente.

## ARTRITE PSORIÁSICA

### INTRODUÇÃO

A artrite psoriásica (AP) é uma enfermidade sistêmica de natureza inflamatória que ocorre em pessoas com psoríase. A psoríase acontece em cerca de 1%-3% da população adulta em geral, e diversas estatísticas indicam que 6%-42% dos indivíduos com psoríase desenvolvem AP. Estes últimos números podem aumentar muito se doenças degenerativas e queixas inespecíficas de dor musculoesquelética forem consideradas.<sup>144</sup>

A idade na qual comumente aparecem os primeiros sintomas situa-se entre 20 e 45 anos, sendo infrequente o início da doença antes dos 20 e após os 50 anos. Não há predomínio significativo em relação ao sexo na maioria das estatísticas, embora a forma poliarticular simétrica seja mais comum no sexo feminino, ao passo que a forma axial é mais frequentemente observada no sexo masculino.<sup>144</sup>

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em aproximadamente 75% das ocasiões as lesões cutâneas da psoríase precedem o aparecimento das queixas articulares num período de meses a vários anos. Em cerca de 15% dos casos o início da artrite e da psoríase é concomitante e, em outros 10% dos pacientes, as manifestações articulares precedem o início das cutâneas.<sup>144</sup> Quanto ao tipo de psoríase, nos pacientes do tipo 1, de início antes dos 40 anos e forte agregação familiar, o quadro cutâneo costuma preceder o articular em média em 10 anos, enquanto no tipo 2, que se inicia após os 40 anos, este intervalo é mais curto, habitualmente, em média, apenas um ano.<sup>145</sup>

As manifestações articulares na AP apresentam amplo espectro clínico e foram divididas, didaticamente, segundo Moll e Wright, em 5 categorias:<sup>146</sup>

- Artrite oligoarticular, assimétrica, envolvendo, sobretudo, joelhos, pequenas articulações dos pés e das mãos, associada a entesite e dactilite (“dedos em salsicha”). A dactilite é uma característica clínica de pacientes de AP e de artrite reativa, embora possa ser observada em todas as enfermidades do grupo das espondiloartrites (Figura 23.20).
- Artrite poliarticular, que pode ser simétrica ou assimétrica, frequentemente envolvendo articulações interfalangianas distais.
- Artrite distal, quando há acometimento exclusivo das articulações interfalangianas distais associado ao envolvimento adjacente das unhas pela psoríase (Figura 23.21).
- Artrite mutilante, que representa a forma mais grave de AP, ocorre a minoria dos pacientes. Podem acontecer destruições ósseas graves (osteólise), que levam à reabsorção de falanges, além de anquilose óssea, cuja consequência será o aparecimento de deformidades graves (Figura 23.22).
- Espondilite (psoriásica) ocorre em cerca de 5% dos pacientes, caso seja computado apenas o acometimento axial isolado. Nestes casos as manifestações clínicas articulares assemelham-se às observadas na EA primária, mas vale lembrar que



**FIGURA 23.20** Lesões de psoríase, eritematoescamosas, e edema de joelho em paciente com artrite psoriásica.



**FIGURA 23.21** Acometimento de articulações interfalangianas distais e lesões das unhas em pacientes com artrite psoriásica.





**FIGURA 23.22** Radiografias de antepé em AP e mão em PA – Nota-se intensa destruição articular (por osteólise e anquilose) responsável por graves deformidades. A artrite mutilante habitualmente associa-se a doença de longa duração e tem prevalência, na maioria das séries, de menos de 5%.

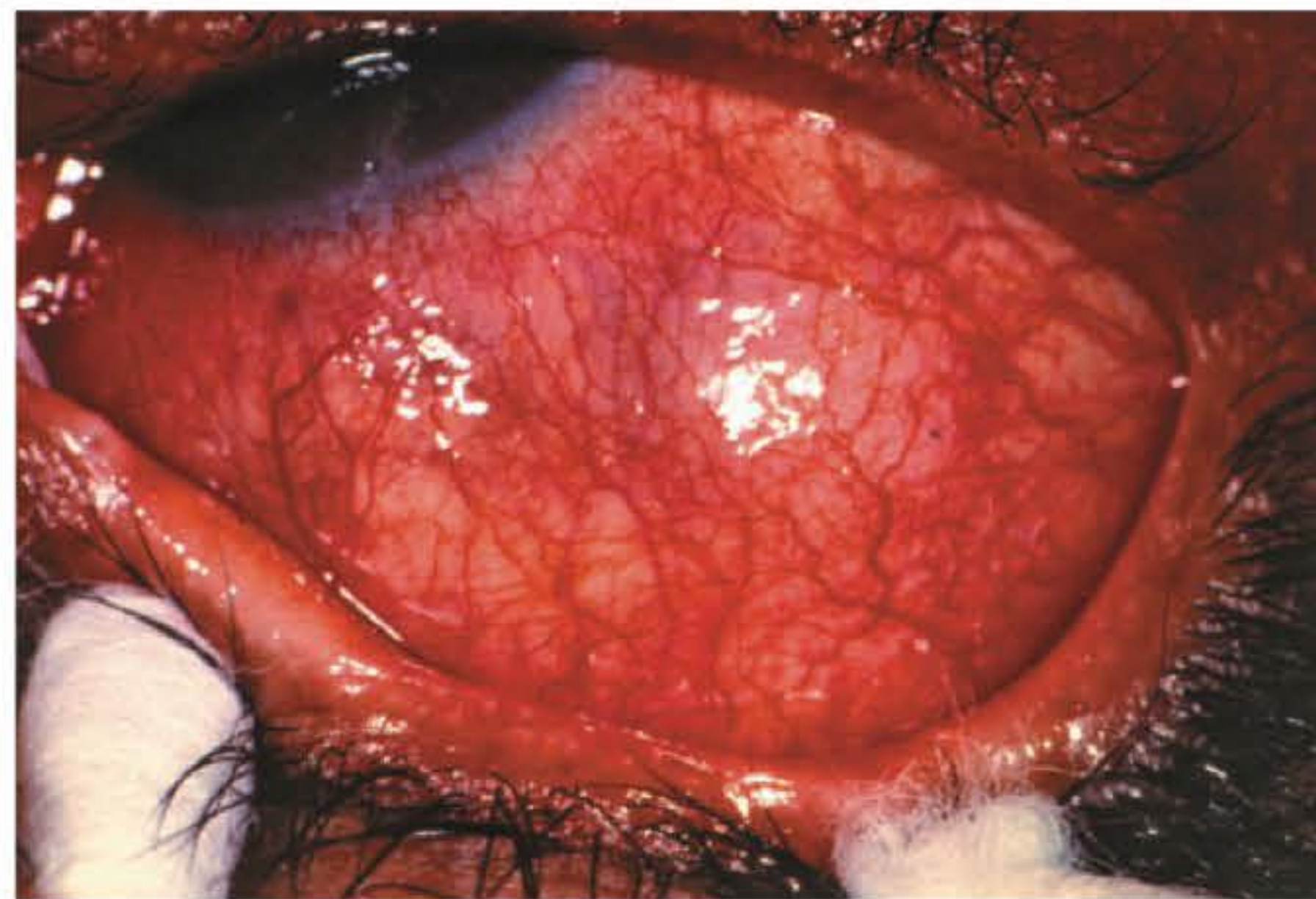
as manifestações axiais e a sacroiliite são, com frequência, encontradas em outros subgrupos da AP, podendo ou não proporcionar sintomatologia. Sobretudo nos estágios iniciais da enfermidade, a sacroiliite é unilateral ou, se bilateral, este acometimento se faz de forma assimétrica.

No entanto deve-se ter em mente que há sobreposições entre as formas clínicas de apresentação da AP e, ao longo dos anos, muitos pacientes passam de uma forma clínica para outra, sobretudo da forma oligoarticular para a poliarticular.<sup>147</sup> Além disso, a entesite (Figura 23.23), a dactilite (dedo em salsicha) e a doença ungueal, manifestações extremamente comuns nesta forma de espondiloartrite, não figuram nesta classificação.

As manifestações clínicas constitucionais e as viscerais são semelhantes às encontradas em indivíduos com espondilite anquilosante.<sup>144</sup> Nos olhos, há predomínio de conjuntivite, geralmente crônica em evolução e com abundante secreção mucoide. A uveíte anterior em pacientes com AP pode ser aguda, como ocorre



**FIGURA 23.23** Lesões discretas de psoríase na face lateral da perna direita e espessamento bilateral dos tendões de Aquiles em suas inserções no retrocalcâneo.



**FIGURA 23.24** Episclerite gelatinosa, difusa, em paciente com artrite psoriásica.

em pacientes com EA, ou ter evolução crônica. Pode preceder, ser concomitante ou suceder as manifestações cutâneas e articulares da doença. Além da conjuntivite e da uveíte, podem ocorrer também episclerite, esclerite e ceratoconjuntivite seca<sup>63</sup> (Figura 23.24).

A maioria dos pacientes com AP apresenta lesões cutâneas de psoríase vulgar e é menos frequente a associação com psoríase eritrodérmica ou pustular. Cerca de 35% dos pacientes observam associação entre a atividade da artrite e da psoríase.<sup>148</sup> Por outro lado, não é comum haver correlação entre o tipo e a extensão do envolvimento cutâneo e a presença, tipo ou gravidade do acometimento articular. As lesões ungueais, caracterizadas por erosões e elevações da lâmina ungueal ou onicólise, ocorrem mais frequentemente nos pacientes com AP, sobretudo quando há acometimento das articulações interfalangianas distais, se em comparação com os pacientes com psoríase não complicada pela artrite.<sup>148</sup>

Mais recentemente, assim como em outras doenças inflamatórias crônicas, como lúpus sistêmico e artrite reumatoide, tem sido associado maior risco de eventos cardiovasculares (como infarto agudo do miocárdio [IAM], acidente vascular encefálico [AVE] e morte súbita) aos pacientes com AP. Tal risco é independente para a presença de artrite, apesar de também já se ter encontrado associação da AP a outros fatores de risco historicamente reconhecidos, como hipertensão, intolerância aos carboidratos/diabetes, dislipidemia e obesidade.<sup>149-151</sup>

## DIAGNÓSTICO E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Moll e Wright estabeleceram os primeiros critérios de classificação em 1973,<sup>146</sup> os quais por muito tempo foram os mais usados em estudos de AP. Um paciente é classificado como acometido por AP se apresentar os 3 seguintes: artrite periférica e/ou sacroiliite e/ou espondilite, psoríase e teste sorológico negativo para o fator reumatoide. Nas duas décadas seguintes à sua publicação, diversos autores experimentaram algumas modificações menores nos critérios originais, sem, contudo alcançar consenso ou pelo menos um mínimo acordo em seu emprego.<sup>152</sup> Os critérios do Grupo Europeu de Estudos das Espondiloartrites englobam preferencialmente as formas oligoarticulares e espondilíticas.<sup>15</sup>



**TABELA 23.17** Critérios Classificatórios de Artrite Psoriásica CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)<sup>153</sup>

Doença articular inflamatória estabelecida e pelo menos três pontos nos seguintes critérios	
Psoríase cutânea atual	2 pontos
História de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
Dactilite	1 ponto
Neoformação óssea justa-articular	1 ponto
Fator reumatóide negativo	1 ponto
Distrofia ungueal	1 ponto

Em 2006, um grupo internacional de investigadores publicou os Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) como resultado de um grande estudo multicêntrico envolvendo mais de mil pacientes, propondo novos critérios na tentativa de representar melhor todo o amplo espectro de pacientes com artrite psoriásica (Tabela 23.17).<sup>153</sup> Já se demonstrou um desempenho muito bom do CASPAR em algumas populações, inclusive para pacientes com menos de 1 ano de início dos sintomas (artrite psoriásica precoce).<sup>154-157</sup> Seu grande diferencial parece ser valorizar a história familiar de psoríase e não dar importância absoluta à negatividade do FR, elevando, assim, sua sensibilidade, pois inclui pacientes sem psoríase e que apresentem FR positivo.

### MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

Não há alterações laboratoriais específicas da AP. Podem ocorrer leucocitose e anemia de doença crônica nas fases de maior atividade da enfermidade, bem como aumento da VHS e da PCR. Os anticorpos antinucleares podem ser observados em até 50% dos pacientes com AP, usualmente em baixos títulos.<sup>158</sup>

### ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS

Não existem alterações radiográficas específicas da AP, mas algumas delas são bastante sugestivas: predileção pelas articulações interfalangianas distais; afinamento de falanges terminais; ausência de osteopenia periarticular ou presença leve em contraponto à artrite reumatoide; artrite periférica mutilante, mostrando osteólise e anquilose; assimetria; destruição grosseira de pequenas articulações isoladamente e proliferação periosteal; e lesões típicas como *pencil in cup* (Figura 23.25). Em estudo recente, apenas a osteoproliferação justa-articular foi capaz de diferenciar, à radiografia de mãos e pés, a artrite psoriásica da reumatoide independentemente do FR.<sup>159</sup> A presença de dactilite associa-se a maior dano estrutural demonstrado aos RX quando em comparação com dedos sem inflamação.<sup>160</sup>

Nos pacientes com acometimento axial, a sacroiliite e a distribuição dos sindesmófitos costuma ser assimétrica. Ao contrário do que se observa em pacientes com EA, os sindesmófitos são, com frequência, de aspecto mais grosseiro e, habitualmente, não acometem vértebras consecutivas (Figura 23.26)<sup>147,161</sup>.



**FIGURA 23.25** Radiografia de antepé em AP. Nota-se o padrão misto de remodelação articular presente na artrite psoriásica, marcado tanto por lesões osteolíticas como as presentes nas cabeças dos metatarsianos 3-5, tanto por lesões osteoproliferativas como as periarticulares na 1ª e 2ª MTF. O adelgaçamento distal do 3º metatarsiano associado à erosão da base da falange proximal adjacente causa a clássica lesão em “pencil in cup”.



**FIGURA 23.26** Radiografia de coluna lombar em AP em que se observam sindesmófito invertido em L3 (à direita) e sindesmófito marginal em L3-L4 (à esquerda) em paciente com artrite psoriásica.

### DIFICULDADES EM SE ESTABELECEER DIAGNÓSTICO DE ARTRITE PSORIÁSICA

- Como não há correlação entre a extensão das lesões cutâneas e a gravidade da artrite, a presença de psoríase discreta pode passar despercebida ao paciente e ao médico.
- Em cerca de 10% dos pacientes com AP, as lesões cutâneas de psoríase podem suceder em anos o início dos sintomas articulares. Nestes casos a presença de artrite inflamatória oligoarticular assimétrica e/ou com envolvimento



significativo de articulações interfalangeanas distais (IFD), sobretudo com envolvimento ungueal adjacente, a presença de dactilite, de sacroiliite assimétrica ou de sindesmófitos assimétricos na coluna lombar, ou neoformação óssea just-articular, ou, ainda, a história familiar positiva para psoríase lembram a possibilidade de AP sem psoríase.

- Da mesma forma, um paciente com psoríase que desenvolva uma poliartrite simétrica com FR positivo deverá ser classificado como AP se possuir as características clínicas ou radiográficas que sugiram tal diagnóstico (concomitância de dactilite ou de entesite, envolvimento expressivo das IFDs com ou sem doença ungueal associada ou proliferação óssea aos RX); do contrário, deve ser mais provável o diagnóstico de artrite reumatoide com psoríase.
- Há que se ter cuidado com a presença de distrofia ungueal por outras causas como as secundárias a infecções por fungos e as distrofias traumáticas.

## PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Embora, na maioria das ocasiões, a artrite psoriásica seja considerada uma enfermidade de curso tranquilo, em cerca de 20%-40% dos pacientes pode acontecer uma artrite potencialmente destrutiva e incapacitante. Além disso, estudos de mortalidade têm demonstrado maiores taxas em pacientes com AP, inclusive sugerindo maior incidência de mortalidade cardiovascular.<sup>162</sup>

Consideram-se algumas alterações clínicas e fatores genéticos de risco para evolução tormentosa da doença:

- Falta de adesão do paciente ao tratamento.
- Atraso no diagnóstico e no início do tratamento e/ou resposta ruim ou incompleta ao tratamento.
- Doença poliarticular, presença de efusões articulares e aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos como PCR e VHS.<sup>163</sup>
- Presença de erosões aos RX.

Entre as enfermidades reumáticas inflamatórias, a artrite psoriásica é uma das mais representadas pelo estresse emocional, um importante fator desencadeante ou de exacerbação da crise tanto articular quanto cutânea. Sendo assim, o suporte psicológico é indispensável na condução dos pacientes, principalmente para assegurar-lhes que, na maioria dos casos, a doença é controlável.

Além das medidas gerais descritas no tratamento de pacientes com EA, deve-se ter em mente que a melhora da doença cutânea pode, ocasionalmente, estar associada à melhora da inflamação articular. Na verdade, o tratamento de pacientes com AP deve ser individualizado, necessitando ser avaliadas a presença e a extensão do comprometimento cutâneo e o padrão e a gravidade das manifestações articulares. Se possível, o paciente deve ser conduzido pelo dermatologista e pelo reumatologista, já que alguns medicamentos, usados por via sistêmica, apresentam diferenças na sua resposta terapêutica na pele e nas articulações.

As lesões cutâneas, dependendo da sua gravidade, são tratadas com aplicações tópicas ou fototerapia, entre elas: agentes ceratolíticos, cremes de esteroides, pomadas de vitamina D3, derivados do ácido retinoico, xampus de coaltar, luz ultravioleta ou, nos casos mais graves, medicação sistêmica, como MTX,

leflunomida, derivados do ácido retinoico, ciclosporina A e agentes biológicos.<sup>164</sup>

Como na EA, os AINHs constituem-se no melhor tratamento para a artropatia,<sup>92</sup> sendo a escolha do anti-inflamatório de acordo com a experiência do médico assistente. O período de utilização destas drogas seria pelo tempo que existir atividade de doença, e a retirada deve ser feita de forma gradual.

Apenas dois ensaios randomizados que avaliaram os AINHs para o tratamento da AP são dignos de nota: um utilizando celecoxib ( $n = 608$ ), que concluiu ser a droga eficaz após 2 semanas de tratamento, nas doses de 200 mg e 400 mg/dia, embora não tenha alcançado diferença estatística para o placebo devido à enorme resposta ao placebo neste estudo (perto de 50% ao final das 12 semanas);<sup>165</sup> e outro com nimesulida ( $n = 80$ ), que destacou a eficiência e a segurança da droga sobre o placebo, com seguimento de apenas 4 semanas.<sup>166</sup>

Não existe anti-inflamatório que, comprovadamente, tenha efeito melhor que os demais. Há dúvidas quanto a se o ácido acetilsalicílico (AAS), a indometacina e os oxicans poderiam exacerbar as lesões cutâneas.<sup>167</sup> Os autores não têm esta experiência negativa com o uso da indometacina e dos oxicans.

A literatura habitualmente não indica, e há até os que contraindicam, o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com AP. Entretanto, na experiência dos autores, e também sugerido pelo Consenso Brasileiro de Tratamento das Espondiloartrites (2007)<sup>92</sup> e, mais recentemente, por 2 revisões não sistemáticas da literatura,<sup>168,169</sup> doses pequenas ( $\leq 10$  mg/dia de prednisona ou equivalente) trazem benefícios aos pacientes, ocorrendo melhora significativa das lesões cutâneas e da artrite. O fenômeno do rebote da lesão cutânea não tem acontecido quando as reduções e a retirada dessas drogas são realizadas de forma extremamente lenta. Assim, poderiam ser usados – com cautela e em pequenas doses – em pacientes com artrite ativa rebelde aos tratamentos convencionais desde que respeitadas as condições para a sua retirada.

Punções articulares de alívio e infiltrações com esteroides, quando indicadas, merecem também cuidados especiais. Sabe-se que há micro-organismos em maior quantidade nas placas de psoríase, portanto deve-se contraindicar a realização de punção articular em áreas onde existam essas lesões cutâneas.

Em casos resistentes ao uso de anti-inflamatórios de forma isolada, ou na vigência de artrite periférica erosiva já no diagnóstico, deve-se considerar a introdução de agentes de ação lenta sintéticos e/ou biológicos. A literatura relaciona várias drogas, especialmente para o tratamento da artrite periférica, destacando-se a sulfassalazina, a ciclosporina A (CsA), a leflunomida (LEF) e o MTX, além dos agentes anti-TNF- $\alpha$ , mesmo com a falta de evidências provenientes de bons ensaios randomizados e controlados, é comumente usado, VO ou SC, em doses de 10-25 mg/semana, em 1 a 3 tomadas. Num pequeno ensaio controlado ( $n = 35$ ), porém aberto, avaliando o tratamento de artrite psoriásica precoce (com menos de 12 meses de evolução), observou-se melhor resposta ao MTX associado ao AINH em relação ao AINH isolado nos primeiros 3 meses.<sup>170</sup> Outro estudo pequeno ( $n = 35$ ), mas randomizado e controlado, comparando, cabeça a cabeça, MTX e CsA concluiu que ambas as drogas são eficazes no tratamento da AP.<sup>171</sup> Em um estudo observacional contando com 430 pacientes com artrite psoriásica e 1.218 com artrite reumatoide,



encontrou-se resposta terapêutica após 6 meses e taxas de retenção da droga (sobrevivência na curva de Kaplan-Meier) após 2 anos muito semelhantes entre as duas doenças.<sup>172</sup> O único grande ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo já realizado não encontrou evidência da eficiência do MTX para tratar a artrite psoriásica. No entanto cabe ressaltar que o estudo apresentou algumas imperfeições de desenho e execução que, possivelmente, invalidam suas conclusões, como, por exemplo: as doses inicial (7,5 mg/sem) e pretendida (15 mg/sem) de MTX foram baixas, sendo que apenas no 3º mês chegava-se a 15 mg (época da primeira avaliação de desfecho); houve perda de seguimento de 20%, abandono de tratamento de 12% e exclusão da análise por outras causas de 10%, restando apenas 58% da amostra para análise, o que pode comprometer a estratégia “intenção de tratar” (ITT) adotada; quando a análise incluiu somente os pacientes que completaram o estudo (estratégia *per protocol* [PP]), encontrou-se significância estatística na diferença de resposta em favor do MTX. Por fim, a droga é indicada como primeira opção de droga antirreumática modificadora de doença (DMARD) pelas principais recomendações (Consenso Brasileiro, de 2007;<sup>92</sup> Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [GRAPPA], de 2010,<sup>173</sup> e Liga Europeia Contra o Reumatismo [EULAR], de 2012).<sup>174</sup>

Observa-se, com o seu uso, melhora das manifestações cutâneas e articulares em 4 a 6 semanas após o início do tratamento. Tem sido sugerido que doses acima de 15 mg/semana, administradas VO, teriam sua absorção prejudicada. Nesses casos, doses entre 20-25 mg/semana devem ter sua administração realizada, preferencialmente, por via parenteral (SC). Os pacientes que não respondem à administração do MTX, nas doses máximas preconizadas, por um período de 6 a 9 semanas, possivelmente não obterão melhora com períodos mais prolongados de administração. Por outro lado, a retirada do MTX nos pacientes respondedores é associada a recidiva das lesões cutâneas e da artrite. Por conseguinte, deve-se, nestes casos, retirar a droga de forma bastante lenta, como, por exemplo, 2,5 mg a cada 4 meses.

A LEF, na dose de ataque de 100 mg/dia por 3 dias, seguida por dose de 20 mg diários, foi avaliada no tratamento de pacientes com psoríase e com AP em apenas um grande ensaio clínico randomizado e controlado, o realizado por Kaltwasser *et al.*,<sup>175</sup> quando foram avaliados 190 pacientes que receberam LEF ou placebo durante 24 semanas. Ao final do experimento, 59% dos pacientes tratados com LEF foram considerados respondedores, quanto à doença articular, quando comparados com 30% dos que receberam placebo. De forma semelhante, a doença cutânea de 22% do grupo de tratamento melhorou, contra apenas 2,2% do grupo placebo. Mais recentemente, um grande estudo observacional ( $n = 514$ ) também confirmou a eficácia de LEF no tratamento das manifestações cutâneas e articulares da AP.<sup>176</sup> Poderia, pois, ser reservada para os pacientes que não apresentam boa resposta ao MTX (em sua substituição ou até mesmo em uso combinado<sup>177,178</sup>) ou, ainda, aos que não puderem usá-lo ou não tolerarem seu uso.

A CsA, a despeito da escassez de ensaios randomizados e controlados, tem sido utilizada em doses de 2,5-5 mg/kg/dia divididas após as refeições. Em um pequeno ensaio clínico ( $n = 72$ ), duplo-cego e controlado por placebo de 2005<sup>179</sup> encontrou-se melhor resposta na pele e articular com a adição de CsA ao

MTX após a falha deste (considerada ausência de resposta adequada após pelo menos 3 meses de MTX na dose mínima de 15 mg por semana). Em estudos abertos e/ou não randomizados tem se revelado um agente terapêutico eficaz.<sup>180-183</sup> A remissão da doença pode ser mais bem mantida quando a suspensão do tratamento, se for o caso, se faz de forma bastante lenta.

A sulfassalazina, em estudo realizado por Rahman e Gladman,<sup>184</sup> quando avaliaram 36 pacientes com AP, não foi bem tolerada e 16 deles interromperam o tratamento devido aos parafiteiros. Os 20 pacientes restantes, que continuaram a terapia por 24 meses, não obtiveram benefícios com o uso da droga.

Outros autores obtiveram resultados com o uso da sulfassalazina apenas nos pacientes com manifestações articulares periféricas e, mesmo assim, observa-se que esses efeitos terapêuticos estão muito próximos aos obtidos com o uso de placebo.<sup>185</sup> Quando utilizada em pacientes com AP, a dose sugerida é de 2-3 g/dia após as principais refeições.

Outras drogas anteriormente utilizadas em pacientes com AP, como os antimaláricos, os sais de ouro, a D-penicilamina, a azatioprina e os derivados do ácido retinoico, praticamente não têm mais sido prescritas, seja por levarem a efeitos colaterais importantes, seja por apresentarem ação terapêutica modesta ou, até mesmo, questionável.

Os agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ , como o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe, já demonstraram, há quase 10 anos, eficácia e segurança similares, em ensaios clínicos randomizados e controlados, no tratamento da AP, tanto das manifestações articulares quanto da psoríase cutânea.<sup>186-188</sup> Mais recentemente o golimumabe também se revelou eficaz e seguro, de forma semelhante aos demais.<sup>189</sup> Atualmente são recomendados aos pacientes que apresentem insucesso terapêutico com os tratamentos descritos anteriormente.<sup>92,173,174</sup>

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino anti-TNF- $\alpha$ . Deve ser administrado na dose de 5 mg/kg por infusão EV (dose de ataque nas semanas 0, 2 e 6, seguida de manutenção de 8 em 8 semanas). O etanercepte é uma proteína recombinante obtida da fusão do domínio de ligação extracelular do receptor-2 do TNF humano-TNFR2/p75 ao domínio Fc da IgG1 humana e atua como um receptor solúvel não funcional, inibidor do TNF- $\alpha$ . É utilizado na dose de 50 mg, SC, 2 vezes por semana. O adalimumabe e o golimumabe também são anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$ , mas totalmente humanos e devem ser prescritos, respectivamente, na dose de 40 mg, SC, a cada 15 dias, e 50 mg, SC, 1 vez por mês. Todos anti-TNFs podem ser usados associados ao MTX, ou outro DMARD sintético, ou como monoterapia.

Outras drogas biológicas, como rituximabe (anti-CD20 – depletor de linfócitos B), abatacept (proteína de fusão que impede a coestimulação de linfócitos T), certolizumab pegol (um fragmento Fab' de um anti-TNF- $\alpha$ ) e tocilizumab (anti-IL-6), ainda têm muito poucos dados em AP, não sendo, portanto, indicados para tratar pacientes com artrite psoriásica que tenham falhado a todo o arsenal já exposto nesta seção.<sup>174</sup> Duas novas drogas – ustekinumabe (anti-P40, subunidade compartilhada por IL-12 e IL-23) e apremilast (um inibidor oral de fosfodiesterase 4 [PDE4] que modula a resposta celular a TNF, IL-23 e IL-12) – obtiveram resultados promissores em estudos preliminares.<sup>190-192</sup>



## ENTEROARTROPATIAS

Na sua conceituação mais ampla, a doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a qualquer processo inflamatório envolvendo o trato gastrointestinal, seja ele agudo ou crônico. A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) representam as duas principais formas de apresentação da DII, ambas de causa desconhecida.<sup>193</sup> O curso clínico, cujas manifestações principais são diarreia, dor abdominal e sangramento retal, caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação e apresenta complicações das mais diversas. Associam-se, com certa frequência, manifestações extraintestinais, como articulares, cutâneas, oculares, hepatobiliares e vasculares, que podem preceder, ser concomitantes ou suceder a doença intestinal.<sup>194,195</sup>

Os sintomas articulares constituem a manifestação extraintestinal mais comum nesses pacientes. A frequência das manifestações articulares associadas à DC e à RCU tem grande variação – de 2,8%-62% –, predominando os índices de 14,3%-44%.<sup>194-196</sup>

São reconhecidos 2 padrões principais de acometimento articular na DC e na RCU. O primeiro seria uma forma de artrite periférica chamada artrite enteropática. O segundo padrão, denominado axial, seria a sacroileite com ou sem espondilite. Além disso, podem ocorrer manifestações periarticulares, como entesite, tendinite e periostite. Parece claro que a artrite periférica e o acometimento axial em pacientes com DC e RCU são formas clínicas distintas. Enquanto o envolvimento axial pode preceder o início da doença intestinal em anos, isso é raro na forma de artrite periférica. O curso da espondilopatia não está relacionado com a atividade da doença intestinal, enquanto episódios de artrite periférica refletem períodos de atividade inflamatória da doença intestinal.

A artrite periférica em pacientes com DC e RCU ocorre em uma frequência que varia de 2,8%-31% nos diversos trabalhos publicados. Em geral, o curso clínico é autolimitado, não evoluindo com destruição articular, e tende a ser recorrente de acordo com os períodos de exacerbação da atividade clínica da doença intestinal. As articulações mais comumente afetadas no tipo de artrite sem espondilite são os joelhos e os tornozelos. A artrite periférica pode ser crônica em evolução e de natureza erosiva em 10% dos pacientes.<sup>196</sup>

Em 1998 foi sugerido por Orchard *et al.* que a artrite periférica poderia ser subdividida em três padrões: tipo I – oligoartrite assimétrica; tipo II – poliartrite simétrica; e tipo III – associada à espondiloartrite. A artrite do tipo I afeta menos de 5 articulações, tem caráter agudo e autolimitado, dura menos de 10 semanas e acompanha a atividade inflamatória do intestino. A artrite do tipo II acomete 5 ou mais articulações, os sintomas podem durar meses ou anos, não reflete a atividade da doença intestinal e, eventualmente, precede o seu diagnóstico.<sup>195</sup>

O envolvimento axial inclui a espondilite e a sacroileite, sendo, geralmente, mais comum em pacientes com DC (5%-22%) do que naqueles com RCU (2%-6%). Em contraste com os sintomas da artrite periférica, a sintomatologia e o curso clínico da sacroileite e da espondilite são independentes da evolução da doença intestinal e apresentam um curso crônico e progressivo. De maneira geral, a espondilite ocorre em frequência

de 3%-15% dos doentes com DC ou RCU. Os sintomas da espondilite associados à DC e à RCU são similares àqueles vistos na espondilite anquilosante idiopática e há associação ao HLA-B27, o que não ocorre com a artrite periférica.

As articulações sacroilíacas são afetadas de forma uni ou bilateral, com intensidade variando desde inflamação leve até anquilose, em frequência que varia de 6%-43%, principalmente em associação à artrite periférica. A variação deve-se a diferenças metodológicas entre os estudos. A evidência radiográfica de sacroileite em pacientes com DC e RCU é mais comum do que o envolvimento da coluna vertebral e pode ser assintomático, predominando o acometimento bilateral e simétrico.<sup>194-196</sup>

Lanna *et al.*, no HC-UFMG, analisaram 130 pacientes com doença inflamatória intestinal (DC [*n* = 71] e RCU [*n* = 59]) e identificaram frequência elevada de manifestações articulares – 41,5% no total. Artrite periférica ocorreu em 25,4% (29,6% com DC e 20,3% com RCU) e acometimento axial, em 15,6% (19,7% com DC e 8,5% com RCU). As articulações periféricas mais acometidas foram joelhos (56,1%), tornozelos (29,3%) e coxofemorais (29,3%). Predominaram os padrões de acometimento articular assimétrico (65,6%) e oligoartrite (84,6%). Dor lombar inflamatória ocorreu em 13 (10%) pacientes no total: 8 (11,3%) com DC e 5 (8,5%) com RCU. Oito dos 13 pacientes preenchiam critérios para a classificação de espondilite anquilosante, todos com DC, sendo 6 do sexo masculino. Alterações radiográficas das articulações sacroilíacas ocorreram em 12/130 pacientes (9,2%); em 10 (14,1%) com DC e em 2 (3,4%) com RCU. Na maioria deles era bilateral (91,7%)<sup>196</sup> (Tabela 23.18).

Entre as manifestações clínicas extra-articulares destas enfermidades destacam-se: uveíte anterior, mais frequentemente bilateral e com tendência à cronicidade, eritema nodoso e pioderma gangrenoso.<sup>58,196</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da RCU e da DC é realizado mediante critérios clínico, radiográfico, endoscópico e histológico. Não existem critérios diagnósticos estabelecidos para a artrite das DII. Assim, na prática, são utilizados os critérios de classificação do Grupo Europeu para Estudo das Espondiloartrites (GEEE).<sup>15</sup>

**TABELA 23.18** Alterações radiográficas em articulações sacroilíacas de pacientes com doença inflamatória intestinal (total), doença de Crohn e colite ulcerativa<sup>196</sup>

Sacroileite radiográfica		DII total ( <i>n</i> = 12)	Doença de Crohn ( <i>n</i> = 10)	Colite ulcerativa ( <i>n</i> = 2)
Homem/mulher		8/4	7/3	1/1
Unilateral		1	0	1
Bilateral	Grau II	1	1	0
	Grau III	8	7	1
	Grau IV	2	2	0
Assintomático		2	1	1



## TRATAMENTO

Os AINH, pilares no tratamento de pacientes com espondiloartrites, devem ser usados com cautela em pacientes com artrite das enteropatias, pela possibilidade de precipitarem exacerbações da doença intestinal,<sup>197-199</sup> embora a magnitude deste risco não tenha sido verificada e apesar de existirem evidências de que não exista tal risco.<sup>200,201</sup> Os AINHs mais seletivos ou os específicos para COX-2 parecem mais seguros.<sup>199,202,203</sup> Recomenda-se, portanto, usar a mínima dose necessária, pelos mais curtos períodos possíveis, desde que a doença intestinal esteja em remissão ou, de outra maneira, dar preferência ao corticoide em doses entre 5 e 15 mg/dia de prednisona ou seu equivalente.

As drogas de base indicadas aos casos de falência ou intolerância aos anti-inflamatórios (não hormonais ou esteroidais) seriam a sulfassalazina, o MTX ou a azatioprina.<sup>194</sup> Nos casos mais graves, mas muito mais frequentemente indicados pelas manifestações intestinais, devem ser utilizados os agentes anti-TNF- $\alpha$ .

## ESPONDILIOARTRITE INDIFERENCIADA

A denominação espondiloartrite indiferenciada (EI) faz referência ao quadro clínico apresentado por pacientes com alterações clínicas, laboratoriais e radiográficas sugestivas de espondiloartrite, mas que não se classificam dentro de uma das enfermidades estabelecidas do grupo. Os primeiros estudos sobre a EI datam da década de 1980 e foram conduzidos em parentes de pacientes com espondilite anquilosante. Somente após a publicação dos critérios de classificação do GEEE, em 1991, esse conceito foi consolidado.<sup>15,58,204</sup>

A EI engloba subgrupos heterogêneos de pacientes com manifestações e prognóstico ainda pouco esclarecidos. Ela poderia representar:

- O estágio precoce de uma das doenças estabelecidas do grupo, tornando-se, posteriormente, diferenciada.
- Uma forma frustra de espondiloartrite definida, que não irá desenvolver o quadro clássico da enfermidade no futuro.
- Uma nova subcategoria de espondiloartrite, ainda indefinida dos pontos de vista clínico e etiológico.
- Uma síndrome de sobreposição que não pode ser diferenciada em apenas uma espondiloartrite definida.<sup>205</sup>

Não existem critérios diagnósticos e/ou de classificação para a EI. Antes de se estabelecerem critérios validados de classificação para o grupo das espondiloartrites, os pacientes com doença indiferenciada eram cunhados com os termos mais variados, como: artrite associada ao HLA-B27, oligoartrite HLA-B27 positiva, espondiloartrite não classificada associada ao HLA-B27, síndrome soronegativa de enteropatia e artropatia (SEA síndrome) etc.<sup>80,90,206</sup>

Com a instituição dos critérios do GEEE, a melhor conduta passou a se classificar como espondiloartrite indiferenciada o quadro clínico apresentado por pacientes que preenchem critérios de classificação do referido grupo de estudos, mas que não tenham critérios para uma das demais doenças estabelecidas do grupo. O mesmo raciocínio é aplicável aos novos critérios de classificação do grupo ASAS para as espondiloartrites.<sup>15-18</sup>

Na maioria dos estudos, a EI foi a segunda síndrome clínica mais prevalente, superada apenas pela EA. Predomina numa faixa etária semelhante à da EA, entre os 20 e 45 anos, mas as crianças e os mais velhos (acima de 50 anos) manifestam, mais frequentemente, as síndromes indiferenciadas e menos o quadro clássico da EA.<sup>10,58,80</sup> Usualmente, predomina no sexo masculino, mas a prevalência do sexo feminino é aumentada na EI em relação à EA.<sup>62,207-209</sup> O HLA-B27 foi encontrado em cerca de 70% dos pacientes com EI na maioria das populações estudadas, mas essa prevalência variou de 20%-100% de acordo com o grupo étnico avaliado.<sup>10,210-212</sup>

A EI tem um amplo espectro de manifestações clínicas, desde quadros periféricos puros (artrite, entesite, dactilite), passando pelos quadros mistos, até os quadros axiais puros (dor lombar inflamatória e sacroiliite). Manifestações extra-articulares, sobretudo a uveíte anterior aguda unilateral, também podem ocorrer entre 6% e 18% dos indivíduos nas principais casuísticas.<sup>64,90,213</sup>

De 40 pacientes com EI acompanhados por 8 anos no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG, 23 (58%) eram do sexo feminino e 24 (60%), não brancos. A média de idade de início dos sintomas foi 30 anos e o antígeno HLA-B27 foi positivo em 45% dos pacientes. A Tabela 23.19 mostra as principais manifestações clínicas, radiográficas e laboratoriais observadas nesse grupo de pacientes com EI. A artrite periférica foi a manifestação inicial mais frequente (56%), seguida da entesite de calcâneos (36%). Após o período de acompanhamento, a

**TABELA 23.19** Características clínicas, laboratoriais e radiográficas de 40 pacientes com espondiloartrite indiferenciada (EI) no momento inicial e após 8 anos de seguimento<sup>208</sup>

Características	Início da doença	Após seguimento
Sexo feminino, n (%)	23 (58)	–
Não brancos, n (%)	24 (60)	–
Idade de início dos sintomas, média (amplitude)	30 (9 a 63) anos	–
História familiar de EpA, n (%)	4 (10)	–
HLA-B27 positivo, n (%)	18 (45)	–
Artrite periférica, n (%)	20 (56)	24 (67)
Artrite de membros inferiores, n (%)	19 (53)	24 (67)
Artrite de membros superiores, n (%)	1 (2,8)	16 (44)
Entesite de calcâneo, n (%)	13 (36)	34 (94)
Dor lombar inflamatória, n (%)	8 (22)	26 (72)
Dor na nádega, n (%)	3 (8)	14 (39)
Coxartrite, n (%)	0	8 (22)
Dactilite, n (%)	0	6 (17)
Uveíte anterior aguda, n (%)	5 (14)	13 (36)
Sacroiliite radiográfica, n (%)	7 (19)	15 (42)



entesite predominou (94%). Em relação aos sintomas axiais, a dor lombar inflamatória ocorreu em 70% dos doentes e a dor na nádega, em 39% durante o estudo.<sup>208,209</sup>

Poucos foram os autores que avaliaram a evolução e o prognóstico da EI e os resultados foram variados. As diversas metodologias utilizadas, como tempos diferentes de seguimento, e os distintos grupos populacionais dificultam a comparação entre os estudos. Na Alemanha, Mau *et al.* observaram a evolução para doença estabelecida, sobretudo EA, em 59% de 54 pacientes com EI acompanhados por um período de 10 anos, enquanto Huerta-Sil *et al.* descreveram a progressão para EA em 42% de 50 doentes mexicanos após 3 anos.<sup>90,213</sup> No Brasil, Sampaio-Barros *et al.* acompanharam 111 pacientes com EI e encontraram 78% de brancos, 81% do sexo masculino e o HLA-B27 foi positivo em 61% dos casos. Após 10 anos de seguimento, 24% evoluíram para EA e 2,7%, para artrite psoriásica. Dos 40 doentes com EI seguidos por 8 anos no Serviço de Reumatologia do HC-UFMG, 36 completaram o estudo, 9 (25%) progrediram para EA e 1 (2,8%), para artrite psoriásica.<sup>209</sup> Portanto, apesar de um predomínio de mulheres e de não brancos, houve um desfecho muito semelhante ao encontrado pelo outro grupo brasileiro de Sampaio-Barros *et al.*<sup>208,214</sup>

Nos principais estudos, os fatores associados à progressão da EI para uma espondiloartrite estabelecida, sobretudo a EA, foram: sacroiliite radiográfica de baixo grau (< grau 2 bilateral ou < grau 3 unilateral), dor alternante nas nádegas e positividade do HLA-B27.<sup>90,208,213,214</sup>

Devido à ausência de estudos controlados, o tratamento dos doentes com EI segue, por extrapolação, as mesmas diretrizes utilizadas no tratamento da EA e da artrite psoriásica. Em casos crônicos e de atividade persistente, sem resposta ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticoide em baixas doses, pode ser necessário o uso do MTX ou da sulfassalazina. Existem trabalhos com pequena casuística que descrevem bom resultado com o uso dos bloqueadores de TNF- $\alpha$  nos casos refratários, sobretudo naqueles com doença predominantemente axial, mas essa deve ser considerada uma terapêutica de exceção.<sup>215</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheumatism*. 2013; 65(1):12-20.
- Said-Nahal R, Miceli-Richard C, D'Agostino MA, Dernis-Labous E, Berthelot JM, Duche A et al. Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Rheumatism*. 2001; 45(6):478-84. 11762681.
- Standring S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40<sup>a</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
- Salonen D, Brower A. Seronegative spondylarthropathies: Imaging. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M (Eds.). *Rheumatology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
- Dernis E, Said-Nahal R, D'Agostino MA, Aegerter P, Dougados M, Breban M. Recurrence of spondylarthropathy among first-degree relatives of patients: a systematic cross-sectional study. 2009; 68(4):502-7.
- Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis--ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best. Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Oct; 24(5):579-88.
- Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010; 233(1):62-80.
- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011; 377(9783):2127-37.
- Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu J. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatol Inter*. 2009; 29(4):389-92.
- Bomtempo CAS, Lage RC, Ferreira GA, Carvalho MAP. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros com espondiloartropatias. *Revi Bras Reumatol*. 2006; 46(4):238-45.
- Ramalho ES, Freitas GG, Kosminsky S et al. Espondilite anquilosante: Estudo epidemiológico em trinta casos. *Rev Bras Reumatol*. 1989; 28:1-2.
- Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. 2001; 28(3):560-5.
- Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: Estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(6): 905-10.
- Ferreira GA. Manifestações reumáticas da síndrome da imunodeficiência adquirida. In: Moreira C, Carvalho MAP (Eds.). *Reumatologia: Diagnóstico e tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 675-87.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheumatism*. 1991; 34(10):1218-27.
- Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6):770-6.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6):777-83.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(1): 25-31.
- Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41(Database issue): D1222-7.
- Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993; 342(8872):646-50.
- May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003; 170(2):1099-105.
- Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med*. 2008; 205(2):331-7.



23. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 60(7):1977-84.
24. Yeremenko N, Noordenbos T, Cantaert T, van Tok M, van de Sande M, Canete JD et al. Disease-specific and inflammation-independent stromal alterations in spondylarthritis synovitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013; 65(1):174-85.
25. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev*. 2010; 233(1):181-202.
26. Ambarus C, Yeremenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? *Current Opinion in Rheumatology*. 2012; 24(4):351-8.
27. Yeremenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: Is the T-party over? *Arthritis research & Therapy*. 2011; 13(3):115.
28. Her M, Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Current opinion in rheumatology*. 2013; 25(4):455-9.
29. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1993; 36(7):893-900.
30. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2000; 43(6):1244-56.
31. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van Den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: Influence of disease duration and activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000; 59(12):945-53.
32. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L et al. Diagnostic classification of spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: A prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis and rheumatism*. 2004; 50(9):2931-41.
33. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005; 7(3):R569-80.
34. Robinson H, Kelly S, Pitzalis C. Basic synovial biology and immunopathology in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009; 83:14-6.
35. van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: Immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis and effects of therapy. *Current rheumatology reports*. 2011; 13(4):353-9.
36. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondyloarthropathy synovitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(5):1611-23.
37. Gracey E, Inman RD. Chlamydia-induced ReA: Immune imbalances and persistent pathogens. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(1):55-9.
38. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001; 199(Pt 5):503-26.
39. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(8):2482-91.
40. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 89:11-4.
41. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1971; 30(3):213-23.
42. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino MA, Toumi H, Hayashi K et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(9):2694-9.
43. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(2):489-97.
44. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(9):1450-3.
45. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(10):3063-70.
46. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(5):1324-31.
47. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowycz WP, Kupper H et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis research & therapy*. 2009; 11(4):R127.
48. Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(7):1176-81.
49. Mease P, Kivitz AJ, Burch FX, E.L. S, Cohen SB, Ory P et al. continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept, *J Rheumatol*. 2006; 33:712-21.
50. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): Results of radiographic analyses after 1 year. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006; 65(8):1038-43.
51. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2012. Nov 17. PubMed PMID: 23161902.
52. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56(8):2698-707.
53. Simon P, Pfoehler C, Bergner R, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis is associated



- with progressive radiological damage in hands and feet. *Clin Exp Rheum*. 2012; 30:45-50.
54. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60(1):93-102.
  55. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(8):2215-25.
  56. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*. 2008; 10(5):R104.
  57. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: A review. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(3):449-54.
  58. Carvalho MAP, Lage RC. Espondiloartropatias. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB (Eds.). *Reumatologia: Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 335-63.
  59. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007; 369(9570):1379-90.
  60. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(6):784-8.
  61. De Keyser F. Spondyloarthropathies. Current opinion in *Rheumatology*. 2007; 19(4):333-4.
  62. Carvalho MAP, Campos WR, Araújo CAA, Lacerda RR, Oréfice F. Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA-B27. *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39(4):195-02.
  63. Carvalho MAP, Moreira C, Oréfice F. Espondiloartropatias. In: Oréfice F (Ed.). *Uveíte clínica e cirúrgica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2000. vol II. p. 761-76.
  64. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(7):955-9.
  65. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*. 2011; 22(6):554-60.
  66. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arles F et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. 2008; 75(1):18-21.
  67. Azevedo DC, Ferreira GA, Carvalho MA. IgA nephropathy in patients with spondyloarthritis followed-up at the Rheumatology Service of Hospital das Clínicas/UFMG. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011; 51(5):417-22.
  68. Azevedo DC, Ferreira GA, Carvalho MA. IgA nephropathy in spondyloarthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2011; 51(1):104-8.
  69. Naves IL, Naves EB, Rocha CMV. *Imaginologia*. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB (eds.). *Reumatologia: Diagnóstico e tratamento*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 81-104.
  70. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthritis: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 5 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 1131-41.
  71. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and Rheumatism*. 1984; 27(4):361-8.
  72. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(1):73-81.
  73. Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, Lapierre M, Jousse-Joulin S, Colin D et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: Results of a prospective multicenter French cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64(5):1412-9.
  74. Murphey MD, Wetzel LH, Bramble JM, Levine E, Simpson KM, Lindsley HB. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology*. 1991; 180(1):239-44.
  75. Ahlstrom H, Feltelius N, Nyman R, Hallgren R. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis and Rheumatism*. 1990; 33(12):1763-9.
  76. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenberry EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1993; 23(3):161-76.
  77. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(10):1520-7.
  78. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Annals of the Rheumatic diseases*. 2012; 71(1):56-60.
  79. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(11):1721-7.
  80. Zeidler H, Brandt J, Schnarr S. Undifferentiated spondyloarthritis. In: Weissman MH, Reveille JD, van der Heijde D (Eds.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. 1. ed. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2006. p. 75-93.
  81. Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS. A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2012; 14(2):R55.
  82. Martins JMC. *Jaculatórias: Sugestões para o dia a dia do médico*. Conselho Federal de Medicina e Conselho Regional de Medicina do Paraná. 2009.
  83. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1973; 32(4):354-63.
  84. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994; 21(12):2286-91.
  85. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath Ankylosing



- Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology*. 1994; 21(12):281-5.
86. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994; 21(9):1694-8.
  87. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis and Rheumatism*. 1998; 41(12):2263-70.
  88. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(1):127-9.
  89. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(1):18-24.
  90. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *The Journal of Rheumatology*. 1988; 15(7):1109-14.
  91. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *The Journal of Rheumatology*. 1994; 21(10):1883-7.
  92. Sampaio-Barros PD, Azevedo WF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro S, Carvalho MAP et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite anquilosante e artrite psoriásica. Diagnóstico e tratamento – Primeira revisão. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007; 47(4):233-42.
  93. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(9):1805-12.
  94. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(6):1756-65.
  95. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 71(10):1623-9.
  96. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 71(10):1616-22.
  97. Carvalho MAP, Campolina AA, Veloso M. Significado do tratamento antiinflamatório não hormonal continuado na evolução da espondilite anquilosante – Seguimento de 107 pacientes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1993; 32(Supl.):TL126.
  98. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dunder Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2007; 11(28):1-158, iii-iv.
  99. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: A meta-analysis. *Rheumatology International*. 2013.
  100. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study. *Arthritis and rheumatism*. 2006; 55(5):812-6.
  101. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7(3):R439-44.
  102. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): A European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(4):672-80.
  103. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: Unresolved issues. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007; 46(6):899-901.
  104. Silva LC, Ortigosa LC, Benard G. Anti-TNF-alpha agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy*. 2010; 2(6):817-33.
  105. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(3):316-20.
  106. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity and associated infusion reactions. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*. 2005; 72(4):250-6.
  107. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(4):R131.
  108. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(10):1756-61.
  109. Nacci F, Matucci-Cerinic M. Tuberculosis and other infections in the anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-alpha) era. *Best practice & Research*. 2011; 25(3):375-88.
  110. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: Is it really a paradoxical side effect? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012; 30(5):700-6.
  111. Le Blay P, Mousterde G, Barnette T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012; 30(5):756-64.
  112. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012; 36(4):312-23.
  113. Cruz Fernandez-Espartero M, Perez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gomez-Reino JJ et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: Data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database and a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011; 41(3):524-33.



114. Feltelius N, Hallgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1986; 45(5):396-9.
115. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38(5):18-27.
116. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and Rheumatism*. 1996; 39(12):2004-12.
117. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005 (2):CD004800.
118. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2000; 29(3):160-2.
119. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 2:CD004524.
120. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, Kacmaz RO, Jabs DA, Levy-Clarke GA et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2188-98 e1.
121. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: Analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology*. 2001; 108(6):1134-9.
122. Carron P, Van Praet L, Jacques P, Elewaut D, Van den Bosch F. Therapy for spondyloarthritis: the role of extra-articular manifestations (eye, skin). *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2012; 38(3):583-600.
123. Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010; 117(3):576-84.
124. Mathews D, Mathews J, Jones NP. Low-dose cyclosporine treatment for sight-threatening uveitis: efficacy, toxicity, and tolerance. *Indian journal of ophthalmology*. 2010; 58(1):55-8.
125. Flores M, Gudino Perez R, Rios Prado R, Almedia Arvizu VM, Castrejon Vazquez MI, Ocampo AA. Comparative study of the treatment of autoimmune uveitis with prednisone and with cyclophosphamide and azathioprine. *Revista Alergia México*. 2001; 48(3):75-9.
126. Teoh SC, Hogan AC, Dick AD, Lee RW. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2008; 146(5):752-60, 60 e1-3.
127. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kacmaz RO, Levy-Clarke GA et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *American Journal of Ophthalmology*. 2010; 149(3):423-32 e1-2.
128. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: A retrospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(12):1631-4.
129. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a prospective open-label study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(5):696-701.
130. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(8):2447-51.
131. Hill Gaston JS, Lillicrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice & Research*. 2003; 17(2):219-39.
132. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L. Chlamydia-induced arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16(4):380-92.
133. Rühl M, Kohler L, Klos A, Zeidler H. Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006; 65(3):281-4.
134. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgraduate Medical Journal*. 2006; 82(969):446-53.
135. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2009; 35(1):21-44.
136. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2005; 34(4):251-9.
137. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: Implications for clinical practice. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1998; 28(1):41-7.
138. Brasil MS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. 4ª ed. Brasília; 2005.
139. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta; 2010.
140. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996; 55(8):564-84.
141. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004; 5(1):61-70.
142. Sieper J, Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *British Journal of Rheumatology*. 1998; 37(7):717-20.
143. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher Jr HR et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and Rheumatism*. 1996; 39(12):2021-7.
144. Gladman DD. Clinical, radiological and functional assessment in psoriatic arthritis: Is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65 Suppl 3:iii22-4.
145. Rahman P, Schentag CT, Gladman DD. Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age at onset of psoriasis. *Arthritis and Rheumatism*. 1999; 42(4):822-3.
146. Moll JM, Wright V. Psoriatic Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1973; 3(1):55-78.
147. Bezerra S, Chaves M, Verardino G et al. Caracterização da artrite psoriásica em um ambulatório de doenças cutâneo-articulares. *Boletim da SRRJ*. 2010:8-11.
148. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(5):851-64.
149. Boehncke WH, Gladman DD, Chandran V. Cardiovascular comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis: Pathogenesis, consequences for patient management and future research agenda: A report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(3):567-71.
150. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(7):1131-5.



151. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med.* 2009; 122(12):1150 e1-9.
152. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(Suppl 2):ii3-8.
153. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis and Rheumatism.* 2006; 54(8):2665-73.
154. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 2012; 64(10):3150-5.
155. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J et al. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria: A retrospective feasibility, sensitivity and specificity study. *The Journal of Rheumatology.* 2012; 39(1):154-6.
156. Leung YY, Tam LS, Ho KW, Lau WM, Li TK, Zhu TY et al. Evaluation of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in the Chinese population. *Rheumatology (Oxford, England).* 2010; 49(1):112-5.
157. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2010; 28(3):304-10.
158. Viana VS, de Carvalho JF, de Moraes JC, Saad CG, Ribeiro AC, Goncalves C et al. Autoantibodies in patients with psoriatic arthritis on anti-TNFalpha therapy. *Revista brasileira de Reumatologia.* 2010; 50(3):225-34.
159. Ichikawa N, Taniguchi A, Kobayashi S, Yamanaka H. Performance of hands and feet radiographs in differentiation of psoriatic arthritis from rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2012; 15(5):462-7.
160. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(2):188-90.
161. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(Suppl 2):ii55-7.
162. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 89:32-5.
163. Cresswell L, Chandran V, Farewell VT, Gladman DD. Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011; 70(2):305-8.
164. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008; 58(5):826-50.
165. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2007; 37(3):164-73.
166. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: Evidence from a controlled study with nimesulide. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2001; 19(1 Suppl 22):S17-20.
167. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clinics in Dermatology.* 1998 May-; 16(3):333-51.
168. Fendler C, Baraliakos X, Braun J. Glucocorticoid treatment in spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2011; 29(5 Suppl 68):S139-42.
169. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV.* 2012.
170. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clinical Rheumatology.* 2008; 27(7):823-6.
171. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 1995; 13(5):589-93.
172. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010; 69(4):671-6.
173. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009; 68(9):1387-94.
174. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012; 71(1):4-12.
175. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and Rheumatism.* 2004; 50(6):1939-50.
176. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Dolnicar A, Thaci D et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large european prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012.
177. Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD, Kapetanios GA. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatology international.* 2012.
178. Zhang GL, Huang F, Zhang JL, Li XF. A clinical study of leflunomide and methotrexate therapy in psoriatic arthritis. *Zhonghua nei ke za zhi. Chinese Journal of Internal Medicine.* 2009; 48(7):570-4.
179. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(6):859-64.
180. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28(10):2274-82.
181. D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E, Leccese P, Mennillo GA, Ferrara N et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010; 69(5):934-5.
182. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: A



- randomised pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(4):712-4.
183. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: Results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *The Journal of Rheumatology*. 2011; 38(11):2466-74.
  184. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: A clinic experience. *The Journal of Rheumatology*. 1998; 25(10):1957-61.
  185. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and Rheumatism*. 1996; 39(12):2013-20.
  186. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(4):1227-36.
  187. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(7):2264-72.
  188. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(10):3279-89.
  189. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 60(4):976-86.
  190. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2012; 64(10):3156-67.
  191. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):633-40.
  192. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013.
  193. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2003; 29(3):513-30.
  194. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007; 369(9573):1641-57.
  195. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998; 42(3):387-91.
  196. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: Analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clinical Rheumatology*. 2008; 27(4):503-9.
  197. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Digestive Diseases and Sciences*. 2010; 55(2):226-32.
  198. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006; 51(1):168-72.
  199. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology. The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2006; 4(2):196-202.
  200. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004; 10(6):751-7.
  201. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(9):1994-2002.
  202. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(2):311-7.
  203. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2006; 4(2):203-11.
  204. Burns TMA, Becks E, Sullivan L, Calin A. Undifferentiated spondylarthritis: A nosological missing link? *Arthritis and Rheumatism*. 1982; 25(Suppl):S142.
  205. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 1992; 18(1):187-202.
  206. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: Followup of 23 patients. *Arthritis and rheumatism*. 1980; 23(2):258-9.
  207. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 136(12):896-907.
  208. Lage RC. Avaliação longitudinal de pacientes com espondiloartrite indiferenciada: Oito anos de seguimento. Belo Horizonte: UFMG; 2012.
  209. da Cruz Lage R, de Souza Bomtempo CA, Kakehasi AM, de Carvalho MA. Undifferentiated spondyloarthritis in a heterogeneous Brazilian population: An eight-year follow-up study. *Rheumatology International*. 2013.
  210. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Císnal A et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. *Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine*. 2000; 67(6):516-20.
  211. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatology International*. 2001; 20(6):221-4.



212. Zeidler H, Werdier D, Klauder A, Brinkmann S, Viswat M, Mones ML et al. Undifferentiated arthritis and spondylarthropathy as a challenge for prospective follow-up. *Clinical Rheumatology*. 1987; 6(Suppl 2):112-20.
213. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(5):642-6.
214. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *The Journal of rheumatology*. 2010; 37(6):1195-9.
215. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: Recent clinical and therapeutic advances. *Current Rheumatology Reports*. 2010; 12(5):311-7.



## Lúpus eritematoso sistêmico

**Cristina Costa Duarte Lanna**

**Gilda Aparecida Ferreira**

**Rosa Weiss Telles**

### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica pouco frequente que ocorre, principalmente, em mulheres jovens e que acomete múltiplos órgãos e sistemas. Apresenta alterações da resposta imunológica, com presença de anticorpos dirigidos contra proteínas do próprio organismo. Sua evolução é crônica, caracterizada por períodos de atividade e de remissão (sem manifestações). A gravidade da doença é variável: desde formas leves e intermitentes até quadros graves e fulminantes. As taxas de morbidade e de mortalidade estão aumentadas em pacientes com LES quando comparadas com as da população geral. Os avanços terapêuticos ocorridos nas últimas décadas melhoraram significativamente a evolução da doença. Entretanto, remissão completa e permanente é rara.<sup>1</sup> Embora a causa do LES não seja conhecida, admite-se que a interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais participe do desencadeamento desta doença.<sup>2</sup>

O termo lúpus (do latim, *lobo*) foi usado por Rogerius (Roggerio dei Frugardi, cirurgião da Escola de Salerno), no século XIII, para descrever lesões erosivas da face. A palavra lúpus passou da linguagem vulgar para a literatura médica graças às investigações históricas de Virchow. Em 1846, Ferdinand von Hebra descreveu 2 tipos de lesões no lúpus eritematoso: manchas em forma de disco e outras menores e confluentes, e introduziu a denominação de borboleta para o eritema malar. O seu discípulo Moritz Kaposi (1837-1902) subdividiu o lúpus em formas discoides e em formas disseminadas e introduziu o conceito de doença sistêmica com um prognóstico potencialmente fatal.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do LES é estimada em 40 a 50 casos por 100 mil habitantes. A incidência quase triplicou nos últimos 40 anos

devido ao diagnóstico das formas mais leves da doença. As taxas de incidência na América do Norte, América do Sul e na Europa são estimadas em 2 a 8 por 100 mil habitantes por ano.<sup>1</sup> Na cidade de Natal-RN, a incidência de LES foi de 8,7 casos novos por 100 mil habitantes por ano, em estudo realizado em 2000.<sup>4</sup> Parece ser mais comum nas áreas urbanas do que nas rurais. A prevalência é maior entre os asiáticos, afro-americanos, afro-caribenhos, hispano-americanos. Em contraste, é menos frequente nos negros na África. A predominância do sexo feminino, numa relação de 9 mulheres para 1 homem, indica um efeito do hormônio estrogênio. Nas crianças, em que o efeito deste hormônio é mínimo, a relação entre os sexos feminino e masculino é de 3:1, e nos idosos, de 8:1. O início da doença ocorre entre os 16 e 55 anos em 65% dos pacientes; antes dos 16 anos, em 20%; e depois dos 55 anos, em 15%.<sup>5</sup>

O prognóstico dos pacientes com LES tem melhorado muito nos últimos anos. Com a introdução dos corticosteroides em 1948, a sobrevida aumentou. Em 1954, 78% dos pacientes sobreviviam ao primeiro ano da doença e apenas 52% chegavam ao quarto ano. Em 1982, as porcentagens de sobrevida de 1 ano, 4 anos e 10 anos passaram a ser de 95%, 88% e 76%, respectivamente. Estudos recentes nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado taxas de sobrevida de 95% aos 5 anos, de 90% aos 10 anos e de 79%-83% aos 15 anos. O aumento das taxas de sobrevida tem sido atribuído a vários fatores, tais como: diagnóstico precoce, melhores opções terapêuticas e controle das condições mórbidas associadas. O uso dos diuréticos, da diálise, de antibióticos mais eficazes, além do conhecimento mais amplo sobre a doença, contribuiu para melhores resultados do tratamento. Pior prognóstico está reconhecidamente associado ao acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC). O prognóstico também é pior em indivíduos negros quando comparados com brancos, e naqueles com baixo nível socioeconômico e cultural. Nesses últimos, provavelmente, pela maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde, o que retarda o diagnóstico e torna precário o tratamento, e pela pior condição nutricional.<sup>5-8</sup>



A curva de mortalidade do LES tem se mostrado bimodal. As causas de morte no LES podem estar associadas à atividade da doença e às complicações do seu tratamento, principalmente no primeiro pico. A infecção, frequentemente associada à imunossupressão, tem sido apontada como a principal causa de óbito relacionada com o tratamento do LES, e as doenças cardiovasculares são as responsáveis pelo segundo pico da curva de mortalidade no LES.<sup>9-11</sup>

Este padrão bimodal foi recentemente questionado por estudo multicêntrico europeu que demonstrou que, pelo menos nos países daquele continente, está ocorrendo um achatamento dos picos de mortalidade, traduzido em risco estável e constante de morte no decorrer do tempo de doença. Este estudo também demonstrou que a maioria das mortes em pacientes com lúpus ocorrem em decorrência de sobreposição entre sequelas acumuladas da doença e atividade atual, com intercorrências infecciosas e cardiovasculares como fatores contribuintes.<sup>12,13</sup>

## ETIOPATOGENIA

A etiologia do LES permanece desconhecida, mas é provavelmente multifatorial. Diversos estudos sugerem o papel da interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais no desenvolvimento das anormalidades imunológicas que caracterizam a patogênese do LES.<sup>2</sup>

## FATORES GENÉTICOS

Estudos de associação do genoma humano identificaram 30 a 40 *loci* em genes com polimorfismo, ou raramente mutações, que predispõem ao LES. Cada gene, provavelmente, afeta algum aspecto da imunorregulação, da degradação de proteínas, do transporte de peptídeos por membranas celulares, complemento, fagocitose, imunoglobulinas e apoptose. As diferentes combinações dos defeitos dos genes podem causar respostas imunológicas e patológicas distintas, resultando em expressões clínicas diferentes.<sup>14</sup>

Evidências sugerem a importância do papel da genética na patogênese do LES: 5%-12% dos parentes de pacientes com LES desenvolvem a doença, e há uma maior frequência de anticorpos anti-C1q e anticardiolipina e de anormalidades de C3 e C4 nos familiares destes pacientes. Os gêmeos monozigóticos apresentam maior concordância da frequência de LES que os dizigóticos.<sup>15</sup>

Os fatores genéticos que conferem a maior taxa de risco (5%-25%) para o desenvolvimento do LES são as deficiências dos componentes do complemento, como C1q (importante para o *clearance* das células apoptóticas), C4A e B, C2 ou a presença do gene que sofreu mutação, o TREX1. Diversos genes que determinam importante predisposição genética para o desenvolvimento do LES estão localizados no sistema principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC contém genes para moléculas dos antígenos leucocitários humanos (HLAs) classe II (HLA-DR, DQ e DP), para moléculas apresentadoras de antígenos (HLA classe I), para componentes do complemento, para citocinas e para proteínas de choque térmico.<sup>16</sup> Outros genes que possuem algumas variantes envolvidas na predisposição para o desenvolvimento do LES estão associados à imunidade

inata (IRF5, Stat4, IRAK1, TNFAIP3, SPP1), muitos deles são controlados pelo interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ). Cerca de 60% dos pacientes com LES apresentam expressão aumentada dos genes induzidos pelo IFN- $\alpha$  nas células do sangue periférico.<sup>17</sup> Além disso, existem outros genes associados a predisposição, que estão envolvidos com a sinalização de linfócitos (PTPN22, OX40L, TP-1, 1-BANCO, LYN, BLK), e cada um deles desempenha um papel na ativação ou supressão das células T e B.<sup>18</sup>

Em resumo, com exceção da rara mutação para a TREX1 ou das deficiências dos componentes iniciais do complemento, não há um único polimorfismo do gene responsável pelo alto risco de desenvolvimento de LES. Assim, uma combinação de genes de susceptibilidade ou a presença de genes de susceptibilidade associada à ausência de genes protetores (tais como TLR5 polimorfismo ou perda de função PTPN22 variante) são necessárias para “atingir” susceptibilidade genética suficiente para permitir o desenvolvimento da doença.

## FATORES AMBIENTAIS

O meio ambiente provavelmente tem um papel na etiologia do LES, por seus efeitos sobre o sistema imune. As infecções podem intensificar respostas imunes indesejáveis. Os vírus, p. ex., podem estimular células específicas do sistema imune. Pacientes com LES apresentam frequentemente altos títulos dos anticorpos antivírus Epstein-Barr, apresentam carga viral circulante deste vírus aumentada e produzem anticorpos antirretrovírus. Estudos em crianças com LES sugerem que a infecção pelo vírus Epstein-Barr pode ser o gatilho para o LES se manifestar clinicamente.<sup>19</sup> Infecções por micobactérias e tripanossoma podem induzir a formação de anticorpos anti-DNA ou mesmo os sintomas lúpus-símile, e infecções bacterianas podem induzir a ativação do LES.<sup>20</sup>

Cerca de 70% dos pacientes com LES apresentam ativação da doença após exposição à luz ultravioleta. Esta pode estimular queratinócitos a expressar mais RNP em suas células de superfície e a secretar mais interleucina 1 (IL-1), IL-3, IL-6, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que estimulam as células B a produzir mais anticorpos. A exposição à luz ultravioleta também induz apoptose dos queratinócitos, o que possibilita exposição de automoléculas no sistema imune.<sup>21</sup> O pó de sílica, encontrado em material de limpeza, no solo, em materiais de cerâmica, em cimento e em fumaça de cigarro, pode aumentar o risco de desenvolvimento do LES, especialmente em mulheres afro-americanas.<sup>22</sup> Pacientes com LES recém-diagnosticados apresentam alergia a medicamentos, especialmente aos antibióticos, com maior frequência do que os controles saudáveis.<sup>2</sup>

## FATORES HORMONAIS

Os hormônios possivelmente interferem na incidência e na gravidade do LES. Essa hipótese é baseada nas fortes evidências demonstradas na literatura de que o estradiol, a testosterona, a progesterona, a deidroepiandrosterona (DHEA) e a prolactina apresentam importantes funções imunorregulatórias. Mulheres em uso de contraceptivo oral contendo estrógeno apresentam um aumento de 50% no risco de desenvolverem LES, enquanto o



início precoce da menarca ( $\leq 10$  anos de idade) ou a administração de estradiol em mulheres na pós-menopausa dobra o risco.<sup>23</sup> Mulheres com LES clinicamente estável, em tratamento com contraceptivos orais durante um ano, não apresentaram aumento da atividade da doença no período estudado. No entanto, os estudos que avaliaram a associação do tratamento com reposição hormonal à maior atividade da doença em mulheres com LES na pós-menopausa apresentaram resultados controversos.<sup>24,25</sup>

Variações dos níveis plasmáticos dos hormônios sexuais podem predispor ao desenvolvimento do LES. No entanto, é importante salientar que os níveis hormonais permanecem dentro da variação fisiológica. Nas mulheres com LES, os níveis plasmáticos da testosterona, progesterona e DHEA estão diminuídos e os níveis do estradiol e da prolactina estão aumentados, quando comparados com estes níveis em mulheres saudáveis. Nos homens, existem dados limitados que sugerem que o nível plasmático do DHEA é provavelmente diminuído e o da prolactina aumentado, enquanto os níveis da testosterona e do estradiol permanecem inalterados.<sup>23</sup>

O papel etiológico dos hormônios no LES pode estar relacionado com seus efeitos na resposta imune. O estrógeno estimula timócitos, células T CD4+ e CD8+, células B, macrófagos, a liberação de certas citocinas e a expressão do HLA e de moléculas de adesão (VCAM e ICAM). Ao contrário, andrógenos tendem a ser imunossupressores. A progesterona suprime a proliferação de células T e aumenta o número de células CD8, enquanto a hiperprolactinemia está associada à ativação do LES. Apesar dos possíveis efeitos dos hormônios sexuais no LES, a expressão clínica da doença é a mesma no homem e na mulher.<sup>26</sup>

## ANORMALIDADES IMUNOLÓGICAS

O LES é primariamente uma doença com deficiências na regulação do sistema imune. Essas anormalidades são secundárias à perda do mecanismo de autotolerância, portanto pacientes com LES não toleram seus próprios autoantígenos e, consequentemente, desenvolvem uma resposta autoimune.<sup>27</sup> Os mediadores do LES são os autoanticorpos e os imunocomplexos patogênicos. Os anticorpos podem estar presentes anos antes que a doença se manifeste. Os autoantígenos que são reconhecidos pelo sistema imune estão presentes principalmente na superfície das células que estão ativadas ou em processo de apoptose. Os pacientes com LES apresentam um defeito genético na apoptose, o que resulta em programação anormal da morte celular.<sup>28</sup>

Nos pacientes com LES a fagocitose e o *clearance* dos imunocomplexos e das células apoptóticas são deficientes, permitindo a persistência de antígenos e de imunocomplexos. As células B plasmáticas, responsáveis pela produção dos autoanticorpos, são persistentemente ativadas e induzidas ao processo de maturação pelo fator de ativação das células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLyS), e por células T *helper*, que também são persistentemente ativadas. Os níveis séricos do BAFF estão frequentemente aumentados nesses pacientes, promovendo a formação e a sobrevivência das células B de memória e dos plasmócitos. Este aumento persistente dos autoanticorpos não é controlado adequadamente pelos anticorpos anti-idiotípicos, pelas células T reguladoras CD4+ ou pelas células T supressoras CD8+.<sup>29</sup>

Alguns imunocomplexos, particularmente aqueles que contêm proteínas de DNA ou RNA, ativam o sistema imune inato via receptor *toll-like* 9 (TLR-9) ou TLR-7, respectivamente. Assim, as células dendríticas são ativadas e produzem interferons tipo 1 e o TNF-alfa, as células T produzem IFN- $\alpha$ -gama, IL-6 e IL-10, enquanto as células *natural killer* e T não conseguem produzir quantidades adequadas de TGF-beta. Estes padrões de citocinas favorecem a formação de autoanticorpos continuamente. Assim, tanto a imunidade inata quanto a adaptativa conspiram para a produção contínua dos autoanticorpos. Esta resposta autoimune habitualmente é controlada por alguns anos, mas quando falha, resulta em manifestação clínica da doença (Tabela 24.1).<sup>30</sup>

Em resumo, a predisposição genética, associada aos estímulos ambientais e hormonais, facilita a exposição de autoantígenos, que são processados por células apresentadoras de antígenos e células B. Os peptídeos processados ativam células T e se ligam a receptores de células B, direcionando o processo para a produção de anticorpos patogênicos. Esses se ligam aos antígenos para formar imunocomplexos, que se depositam em órgãos-alvo. As células-alvo lesadas (glomérulos, células endoteliais, plaquetas e outras) liberam mais antígenos, que perpetuam o processo. Além disso, o mecanismo regulatório, que deveria interromper o processo e transformar a resposta imune em *self* (própria), não funciona adequadamente.

**TABELA 24.1** Papel das citocinas na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico<sup>31</sup>

Citocina	Defeito	Mecanismo
IL-2	Diminui produção de células T	Altera função efetora de célula T Altera desenvolvimento de célula T reguladora
IL-6	Aumenta produção de monoculares	Estimula as células B Promove diferenciação de IL-17
IL-10	Aumenta produção de monoculares	Estimula as células B
IL-12	Diminui produção de monoculares	Promove diferenciação de IL-17
IL-17	Aumenta produção de células T	Promove inflamação
IL-21	Aumenta produção de células T	Estimula célula B
IL-23	Aumenta produção de monoculares	Promove diferenciação de IL-17
INF- $\gamma$	Defeito na produção de células T	Altera função efetora da célula T

IL: interleucina; INF- $\gamma$ : interferon-gama.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LES baseia-se na presença de manifestações clínicas características e de exames laboratoriais. Critérios para classificação dos indivíduos com lúpus foram estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 1971 e revisados em 1982<sup>32</sup> e em 1997,<sup>33</sup> e estão apresentados na Tabela 24.2.



**TABELA 24.2** Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico revisados em 1997<sup>33</sup>

1. Eritema malar
2. Lesão cutânea crônica (discoide)
3. Fotossensibilidade
4. Úlcera oral ou nasofaríngea
5. Artrite não erosiva, acometendo 2 ou mais articulações
6. Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações do ECG)
7. **Acometimento renal:** proteinúria persistente ( $> 0,5\text{g}/\text{dia}$  ou  $> 3+$  no EUR) ou cilindros celulares
8. Convulsão ou psicose
9. **Alterações hematológicas:** anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou linfopenia  $< 1.500/\text{mm}^3$  (em 2 ou mais ocasiões) ou trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$  (em 2 ou mais ocasiões), na ausência de uso de medicamentos trombocitopênicos
10. **Alterações imunológicas:** títulos elevados de anticorpos anti-DNA ou presença do anticorpo anti-Sm ou presença de anticorpos antifosfolípidos baseada em: a) teste positivo para o anticorpo anticoagulante lúpico usando método *standard*; b) níveis elevados de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG; c) teste falso-positivo para *Treponema pallidum* por pelo menos 6 meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência
11. **Presença de anticorpos antinucleares:** um título elevado de FAN pela IFI ou teste equivalente, em qualquer época de investigação, na ausência do uso de medicamentos capazes de induzi-los

Um indivíduo poderá ser identificado como portador de LES se 4 ou mais destes 11 critérios estiverem presentes, simultaneamente ou periodicamente, durante qualquer intervalo de observação

ECG: eletrocardiograma; EUR: exame de urina rotina; Ig: imunoglobulina; FAN: fator antinuclear; IFI: imunofluorescência indireta; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Qualquer combinação de 4 ou mais dos 11 critérios, bem documentados em qualquer momento da evolução da história do indivíduo, torna muito provável o diagnóstico de LES, com especificidade e sensibilidade de 95% e 75%, respectivamente. A revisão de 1997, realizada por Hochberg, modificou os critérios: a presença das células com lúpus erimatoso (LE) foi retirada devido à dificuldade técnica da realização do exame, e acrescentou-se a positividade para os anticorpos antifosfolípidos, mantendo-se neste item a reação sorológica falso-positiva para sífilis. Estes critérios não são específicos do LES e outras doenças podem preenchê-los, como a sífilis, a hanseníase, a síndrome da imunodeficiência adquirida e a síndrome do anticorpo antifosfolípide. Eles foram definidos para identificar uma população relativamente homogênea e para permitir comparação entre grupos de pacientes em diferentes centros de pesquisa.<sup>32,33</sup>

Recentemente um grupo internacional de profissionais especializados em atendimento de pacientes com lúpus, Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC), publicou nova proposição para critérios de classificação de pacientes com lúpus. Foram incluídas manifestações do lúpus não contempladas no critério do CAR e enfatizada a necessidade de preenchimento de, pelo menos, um critério imunológico. Para um indivíduo ser classificado como portador de lúpus é necessário o preenchimento de pelo menos 4 critérios, incluindo pelo menos 1 clínico (dentre 11) e 1 imunológico (dentre 6), ou deve ter nefrite confirmada por biópsia na presença de fator antinuclear positivo ou anticorpo anti-DNA nativo positivo (Tabela 24.3). O novo critério apresentou especificidade (92%) semelhante

**TABELA 24.3** Critérios do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, 2012<sup>34</sup>

Manifestação clínica
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo: eritema malar (não discoide), lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica – variante lúpus, eritema maculopapular, eritema fotossensível do lúpus ou lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme/anular)</li> <li>2. Lúpus cutâneo crônico: lúpus discoide, lúpus hipertrófico/verrucoso, <i>lupus profundus</i> (paniculite), lúpus túmido, lúpus mucoso, sobreposição líquen plano/lúpus discoide</li> <li>3. Úlcera mucosa: palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal (<i>na ausência de outras causas</i>)</li> <li>4. Alopecia não cicatricial</li> <li>5. Artrite/Artralgia <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinovite (edema/derrame articular) <math>\geq 2</math> articulações</li> <li>Artralgia (dor) em 2 ou + articulações com rigidez matinal <math>\geq 30</math> min</li> </ul> </li> <li>6. Serosite <ul style="list-style-type: none"> <li>Pleurite (dor <math>\geq 1</math> dia/derrame pleural/atrito pleural)</li> <li>Pericardite (dor <math>\geq 1</math> dia/derrame/atrito/alteração ECG)</li> </ul> </li> <li>7. Nefrite: proteinúria 24h <math>&gt; 500\text{mg}</math> ou relação prot/creat <math>&gt; 500</math> mcg/mg (mg/g), cilindro eritrocitário</li> <li>8. Neurológica: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica/craniana, estado confusional agudo (<i>na ausência de outras causas</i>)</li> <li>9. Anemia hemolítica</li> <li>10. Leucopenia (<math>&lt; 4.000/\text{mm}^3</math>, em pelo menos uma ocasião) ou linfopenia (<math>&lt; 1.000/\text{mm}^3</math>, em pelo menos uma ocasião)</li> <li>11. Plaquetopenia (<math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math>, em pelo menos uma ocasião)</li> </ol>
Alteração imunológica
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FAN Hep2 positivo</li> <li>2. Anti-DNA positivo</li> <li>3. Anti-Sm positivo</li> <li>4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina positivo (título moderado/alto – IgA/IgM/IgG), VDRL falso-positiva, anti-<math>\alpha_2</math> glicoproteína 1 positivo</li> <li>5. Complemento baixo: C3, C4, CH50</li> <li>6. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)</li> </ol>
<p><b>O paciente deverá preencher pelo menos 4 critérios (incluindo 1 clínico e 1 imunológico) OU ter nefrite lúpica comprovada por biópsia renal com presença de FAN positivo ou anti-DNA positivo.</b></p>

ECG: eletrocardiograma; Ig: imunoglobulina; VDRL: pesquisa laboratorial de sífilis.



ao critério CAR (93%) para classificação de lúpus, com sensibilidade ligeiramente superior (94% para SLICC e 86% para CAR).<sup>34</sup> No entanto, o critério SLICC ainda não foi validado no Brasil.

## QUADRO CLÍNICO

Sinais e sintomas gerais ocorrem em qualquer fase da doença em 53%-77% dos casos, caracterizados por adinamia, fadiga, perda de peso, diminuição de apetite, febre, poliadenopatias, mialgia e artralgia.<sup>1</sup> São inespecíficos e podem estar ligados à atividade da doença ou a fenômenos intercorrentes, como infecção ou fibromialgia (presente em cerca de 22% dos indivíduos com LES).<sup>35</sup> A febre merece atenção especial e deve ser cuidadosamente investigada, pois tanto pode ser resultado da atividade da doença, como de um quadro infeccioso associado, situações que merecem abordagens diagnósticas e terapêuticas completamente diferentes.

## MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

Constituem as manifestações clínicas mais frequentes. A maioria dos pacientes com lúpus sistêmico tem poliartrite intermitente, com sintomas que podem ser discretos ou incapacitantes. Predominam nas pequenas articulações das mãos, punhos e joelhos.<sup>1</sup> Deformidades articulares desenvolvem-se em apenas 10% dos indivíduos e são mais comuns nas mãos: dedos em pescoço de cisne e o desvio ulnar dos dedos.<sup>36</sup> A artropatia de Jaccoud é uma condição caracterizada por frouxidão das estruturas periarticulares que afeta todas as articulações, especialmente as das mãos. Desvio ulnar dos dedos, subluxação das metacarpofalangianas é usualmente o primeiro sinal, seguindo-se dedos em pescoço de cisne, em botoeira e polegar em "Z" (Figura 24.1). Nos pés podem ocorrer hálux valgo, dedos em martelo e subluxação das metatarsofalangianas. Deformidades

semelhantes podem ser encontradas na artrite reumatoide, entretanto erosões ósseas não são observadas no lúpus.<sup>1</sup>

A persistência de dor, edema e calor em apenas uma articulação, principalmente no joelho, no ombro ou no quadril, levanta a suspeita de osteonecrose ou artrite séptica. A prevalência de osteonecrose é aumentada em doentes com lúpus (10%), principalmente naqueles que usam corticoides (Figura 24.2). O quadril (cabeça do fêmur) é a articulação mais frequentemente envolvida. Não está associada a diminuição da sobrevida, mas promove incapacidade física.<sup>37,38</sup> O diagnóstico pode ser difícil. Alterações nas radiografias simples são tardias, portanto, deve-se usar a ressonância nuclear magnética para a confirmação do diagnóstico. Outra complicação articular é a artrite séptica. As infecções são comuns nestes indivíduos, especialmente naqueles com doença renal crônica, tanto por bactérias típicas quanto pelas atípicas, lembrando sempre da tuberculose.<sup>1</sup>

Um quadro de miosite pode ocorrer caracterizado por fraqueza muscular e elevação da creatinofosfoquinase, acompanhada de inflamação e necrose à biópsia muscular. Entretanto, a grande maioria dos pacientes tem mialgias sem a presença de miosite franca. Os corticoides e, mais raramente, os antimaláricos podem ser responsáveis por queixas de mialgia e até de miosite. Os efeitos adversos devem ser diferenciados da doença em atividade.<sup>1</sup>

## MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

O comprometimento cutâneo no LES é bastante comum, ocorrendo em 70%-80% dos pacientes durante a evolução da doença e constituindo a manifestação inicial em cerca de 20% dos casos. As lesões são polimorfas e podem ser específicas ou inespecíficas. Constituem 3 dos 11 critérios estabelecidos pelo CAR para a classificação do LES: lesões discoides, eritema ou *rash* malar e fotossensibilidade. Esta última, presente em cerca de 50% dos pacientes, pode ser precipitada pelos raios ultravioleta e acontece, geralmente, após exposição exagerada à luz solar



**FIGURA 24.1** Deformidades da artropatia de Jaccoud. **A.** Mãos com desvio ulnar dos dedos, subluxação de metacarpofalangianas, polegar em "Z". **B.** Pé com subluxação das metatarsofalangianas.





**FIGURA 24.2** Osteonecrose de cabeça do fêmur.

ou até mesmo à lâmpada fluorescente. Além da reação cutânea, alguns pacientes desenvolvem exacerbação das manifestações sistêmicas ao se exporem aos raios ultravioleta.<sup>1,39,40</sup> Deve-se estar atento ao diagnóstico diferencial de lesões cutâneas de fotossensibilidade causadas por substâncias químicas, como as que estão descritas na Tabela 24.4.

A expressão lúpus eritematoso cutâneo é aplicada a pacientes com lesões cutâneas (Tabela 24.5) produzidas pelo lúpus eritematoso (LE), independente de o comprometimento ser exclusivamente cutâneo ou uma manifestação da doença sistêmica. As lesões foram classificadas em 3 formas: LE cutâneo crônico, LE cutâneo subagudo e LE cutâneo agudo. Paniculite lúpica, lesões bolhosas, vasculite e alopecia são consideradas lesões inespecíficas.<sup>41</sup>

A forma aguda do LE cutâneo manifesta-se nos casos de lúpus sistêmico, como eritema malar, lesões maculosas ou papulosas difusas e LE bolhoso, sendo que a duração dessas lesões é mais curta do que nas formas discoide e subaguda. A erupção malar chamada eritema ou *rash* malar, eritema ou *rash* em asa

**TABELA 24.4** Medicamentos comumente associados com fotossensibilidade

Anti-inflamatórios não hormonais	Piroxicam, diclofenaco
Diuréticos	Tiazídicos, furosemida
Antibióticos	Tetraciclina, quinolonas, sulfonamidas, amoxicilina
Antiarrítmicos/anti-hipertensivos	Amiodarona, inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores, nifedipina
Antagonistas da histamina	Ranitidina, cimetidina, astemizol
Antidepressivos	Amitriptilina, fluoxetina
Outros	Carbamazepine, griseofulvina

**TABELA 24.5** Classificação do lúpus eritematoso associado a lesões cutâneas<sup>41</sup>

<b>A. LE cutâneo agudo</b>
Eritema (malar) facial
Eritema maculopapuloso, difuso em face, couro cabeludo, pescoço, tórax, ombros, face extensora de braços e dorso das mãos
LE bolhoso
<b>B. LE cutâneo subagudo</b>
Papuloescamoso (psoriasiforme)
Anular (policíclico)
<b>C. LE cutâneo crônico</b>
LE discoide localizado (cabeça e pescoço)
LE discoide generalizado (disseminado)
LE verrucoso (ou hipertrófico)
LE túmido
LE profundo (paniculite lúpica)
LE mucoso
LE discoide-líquen plano
LE pénio

LE: lúpus eritematoso.

de borboleta ou em vespertílio apresenta-se como eritema na região malar e no dorso do nariz, dando o aspecto de “asa de borboleta”, transitório ou mais persistente. Pode ser precipitada pelo sol, e o edema local é frequente. Geralmente, poupa o sulco nasolabial e seu aparecimento acompanha os períodos de atividade da doença (Figura 24.3). Pode ainda apresentar-se como erupção maculopapular discreta e descamativa, e cura sem deixar cicatriz.<sup>40</sup>

Outros tipos de lesões agudas são as máculas, pápulas ou placas eritematosas, algumas vezes com tonalidade violácea, que podem apresentar leve descamação. As lesões não são pruriginosas e primariamente ocorrem em áreas expostas ao sol, como face, tórax, ombros, face extensora dos braços e dorso das mãos, regredindo sem atrofia.<sup>1,40</sup>



**FIGURA 24.3** Rash malar.



### LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO SUBAGUDO

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (Figura 24.4), clínica e histologicamente, situa-se entre a forma mais agressiva, com tendência cicatricial, do lúpus eritematoso discoide e o eritema malar de curta duração, sem caráter destrutivo, do lúpus eritematoso agudo.<sup>1,39,40</sup>

Clinicamente observam-se 2 variedades: papuloescamosa e anular. A erupção é frequentemente fotossensível, ou seja, desencadeada ou exacerbada pela exposição solar, podendo também ser induzida por pesticidas e inseticidas, por metais pesados e por outros elementos, como tabaco, alimentos, medicamentos (hidroclorotiazida, anti-histamínicos, bloqueadores de canal de cálcio, naproxeno, contraceptivos orais, estrógenos) e infecções. Inicialmente, apresenta-se como uma pápula ou pequena placa eritematosa levemente descamativa. Na variante papuloescamosa, as lesões progridem e confluem formando placas psoríasi-formes em arranjo muitas vezes reticulado; na variante anular ocorre progressão periférica das lesões, com eritema e fina descamação na borda. Ocasionalmente surgem hipopigmentação e telangiectasias no centro das lesões anulares.<sup>1,39,40</sup>

Histologicamente as lesões do lúpus eritematoso cutâneo subagudo e do lúpus eritematoso discoide são qualitativamente idênticas, diferindo pela menor dilatação folicular, pelo grau de hiperqueratose, pela intensidade do infiltrado inflamatório dérmico, pela presença de melanófagos na derme e pelo maior grau de atrofia epidérmica no primeiro. A associação com anticorpos anti-Ro é comum, presente em 90% dos pacientes com este tipo de lesão cutânea, além de apresentar melhor prognóstico com relação às manifestações sistêmicas mais graves.<sup>39,41</sup>

### LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO CRÔNICO

A forma mais comum de lúpus eritematoso cutâneo crônico é o lúpus eritematoso discoide, caracterizado por lesões maculosas ou papulosas, eritematosas, bem definidas, com escamas firmes

e aderentes à superfície das lesões. Podem ocorrer na ausência de manifestações sistêmicas. Comumente, em sua evolução, essas lesões tornam-se mais infiltradas e confluentes, formando placas recobertas por escamas espessas e ceratose, que se estende para o interior do folículo piloso dilatado. Os locais mais acometidos são: o couro cabeludo, o pavilhão auricular, a região torácica anterior e a porção superior dos braços. Na face, as sobrancelhas, as pálpebras, o nariz e as regiões mentoniana e malar estão frequentemente envolvidas (Figura 24.5). Ocasionalmente encontra-se uma placa disposta sob a forma de “asa de borboleta”, simetricamente localizada na região malar e no dorso nasal. As lesões cutâneas são crônicas, persistentes e podem regredir deixando áreas cicatriciais discrômicas, além de telangiectasias e alopecia cicatricial (Figura 24.6). Quando as lesões discoides ultrapassam a região abaixo do pescoço são classificadas como LE discoide disseminado.<sup>1,40</sup>

Histologicamente, as lesões discoides apresentam:

- Hiperqueratose com tamponamento folicular.
- Adelgaçamento e achatamento do estrato malpighiano, menos intenso do que nas formas de lúpus eritematoso subagudo.
- Degeração hidrópica das células basais.
- Infiltrado predominantemente linfocítico disposto ao longo da junção dermoepidérmica, em torno dos folículos pilosos e ductos écrinos, e em padrão intersticial.
- Edema, vasodilatação e extravasamento de hemácias na derme superior. À coloração pelo PAS demonstra-se, muito frequentemente, espessamento da membrana basal. Eventualmente observam-se melanófagos contendo melanina, situados na derme superior.<sup>39</sup>

Na paniculite lúpica (*lupus profundus*) são acometidos face, pescoço, ombros e braços, e, eventualmente, quadris e regiões glúteas. Clinicamente notam-se nódulos eritematosos subcutâneos, duros, bem definidos. A pele suprajacente pode apresentar



**FIGURA 24.4** A. Lesões subagudas em área do decote. B. Braços.





**FIGURA 24.5** Lesões discoides ativas.

lesões típicas de lúpus eritematoso discoide ou mesmo ulcerações. A frequência de ocorrência no lúpus sistêmico é de 2% e a etiologia é incerta. Citocinas e imunocomplexos circulantes podem aumentar a inflamação e a necrose na hipoderme. À histologia, encontram-se atrofia focal da epiderme, dilatação do óstio folicular, hiperqueratose, degeneração vacuolar da junção dermoepidérmica, além de paniculite linfocítica trabecular e lobular acompanhada de infiltrado inflamatório na derme profunda e no tecido celular subcutâneo.<sup>39,40</sup>

Alopecia é manifestação comum e pode ser difusa e localizada. A forma difusa, geralmente, acompanha os períodos de

atividade inflamatória da doença, é transitória e não deixa retração cicatricial. O tipo localizado é produzido por lesões discoides no couro cabeludo, sendo por isso permanente (Figura 24.6). A alopecia transitória pode ser ainda decorrente de efeitos colaterais de medicamentos, como corticoide e agentes citotóxicos.<sup>1</sup>

Ulcerações orais, vaginais, conjuntivais ou nasofaríngeas podem ocorrer como manifestação de vasculite. Em geral são rasas, com base escura e bordas hiperemiadas, e habitualmente dolorosas. A perfuração do septo nasal é complicação rara.<sup>40</sup>

Existem ainda algumas manifestações cutâneas que representam formas de apresentação de vasculite, como a púrpura palpável, a urticária, o *livedo reticularis*, o eritema periungueal, as ulcerações digitais ou em membros inferiores e o fenômeno de Raynaud (presente em até 50% dos pacientes), as quais indicam doença ativa. A vasculite no LES afeta tipicamente vasos com menos de 100 micrômetros de diâmetro e é caracterizada por necrose fibrinoide e espessamento da parede do vaso, com mínima infiltração de células inflamatórias (Figura 24.7).<sup>1,40</sup>

### MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Anormalidades nos elementos formadores do sangue, da coagulação e do sistema fibrinolítico são comuns nos pacientes com LES, que podem ser ou não imunomediados. As principais manifestações são: anemia, leucopenia, trombocitopenia e síndrome do anticorpo antifosfolípide.<sup>1</sup>

Cerca de 57%-78% dos pacientes apresentam anemia em algum período da evolução da doença. São várias as causas ou mecanismos envolvidos e incluem os imunes, como hemólise, hipersplenismo, mielofibrose, mielodisplasia e anemia aplástica, e os não imunes, como inflamação crônica, insuficiência renal, perda de sangue, deficiência nutricional, uso de medicamentos e infecção.<sup>42</sup> As causas mais frequentes são doença crônica e deficiência de ferro, seguidas pela hemólise autoimune.<sup>1,43</sup>



**FIGURA 24.6** Lesões discoides cicatriciais.





**FIGURA 24.7** Lesões de vasculite com necrose em polpa 3º dedo mão direita.

Anemia da doença crônica se caracteriza por ser leve, por ocorrer em períodos de atividade inflamatória e pelos níveis inadequados de eritropoetina sérica em proporção com a intensidade da anemia. Anemia hemolítica pode ser a manifestação inicial do LES e prevalecer como a única manifestação da doença por anos. O teste de Coombs direto é positivo em apenas 10% dos pacientes com lúpus e hemólise. Há relatos de casos de anemia aplástica, anemia perniciosa e anemia megaloblástica. Anemia ferropriva pode ter como causas menorragia ou perda pelo trato gastrointestinal.<sup>1</sup>

Leucopenia pode estar presente em até 50% dos doentes e linfopenia, em cerca de 20% a 75%, especialmente relacionadas com a atividade inflamatória da doença. Outro mecanismo frequente é por efeito colateral de medicamentos imunossupressores, tais como ciclofosfamida e azatioprina. A medula óssea é usualmente normal. A terapia com corticoide pode resultar em redução do número absoluto dos eosinófilos e monócitos. Leucocitose, quando presente, reflete processo infeccioso ou uso de doses elevadas de corticoide, apesar de poder ocorrer em períodos de exacerbação aguda da atividade inflamatória.<sup>1</sup>

Trombocitopenia discreta (número de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> e 150.000/mm<sup>3</sup>) tem sido observada em 25% a 50% dos pacientes, porém contagem < 50.000/mm<sup>3</sup> ocorre em

apenas 10%. A causa principal é a destruição autoimune: as plaquetas ligadas a imunoglobulinas são fagocitadas no baço, como na púrpura trombocitopênica idiopática. Autoanticorpos contra antígenos específicos nas plaquetas podem ser os mediadores da destruição das mesmas, como os anticorpos contra o receptor da trombopoetina (TPOR) e glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).<sup>44</sup>

Podem-se distinguir 2 grupos de indivíduos com lúpus e trombocitopenia: os pacientes em que esta ocorre em doença muito ativa com várias outras manifestações, e aqueles em que é um achado isolado. Nos casos refratários de plaquetopenia, deve-se suspeitar da síndrome antifosfolípide, bem como quando há associação de trombocitopenia e anemia hemolítica (síndrome de Evan).<sup>1,45</sup> Outra situação possível é a trombocitopenia como manifestação da Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), síndrome grave caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, disfunção de SNC, insuficiência renal e febre, que pode ser uma complicação do LES. Não é um diagnóstico fácil nos indivíduos com LES, já que várias manifestações ocorrem em ambas as doenças.<sup>46</sup>

Nos pacientes lúpicos com pancitopenia, o material colhido por biópsia de medula óssea mostra hipocelularidade global, aumento da proliferação de reticulina, plasmocitose, diseritropoiese, mielofibrose e necrose. Pode ser relacionada com efeito colateral dos imunossupressores, com complicação de infecções ou com manifestação da síndrome hemofagocítica.<sup>47</sup>

## MANIFESTAÇÕES RENAIS

O envolvimento renal constitui-se ainda num dos principais determinantes da morbimortalidade nos pacientes com LES. Manifesta-se clinicamente em 50%-70% dos pacientes, mas praticamente 100% deles têm doença renal à microscopia eletrônica. Em geral, as manifestações renais surgem nos primeiros 2 a 5 anos da doença e, quando se apresentam como a manifestação inicial do LES, pioram o prognóstico desses pacientes. As manifestações clínicas subestimam a verdadeira frequência do comprometimento renal, pois alguns pacientes com LES podem ter alterações histopatológicas significativas na biópsia renal sem qualquer sinal clínico de envolvimento renal.<sup>48</sup>

A maior incidência de nefrite lúpica entre os pacientes com LES nos Estados Unidos da América, quando comparado com Europa, reflete, em parte, as diferenças étnica e racial. Nestas regiões, a incidência de nefrite lúpica é maior em negros, hispânicos e asiáticos do que em brancos. Os negros e os hispânicos também apresentam doença mais grave, maiores níveis séricos de creatinina e maior proteinúria do que os brancos.<sup>49</sup>

O padrão de lesão glomerular observado na nefrite lúpica está relacionado com os sítios de depósitos de imunocomplexos, que são primariamente compostos de anticorpos anti-DNA (anti-DNAs ou anti-DNA), dirigidos contra nucleossomos. Os imunocomplexos são constituídos também de cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina e ribossomos. Na nefrite lúpica, estes imunocomplexos se ligam ao mesângio, no compartimento subendotelial e/ou subepitelial dos glomérulos.<sup>50</sup> Estudos sugerem que os anticorpos anti-C1q, componentes do complemento, apresentam correlação com nefrite lúpica. A ligação do anti-C1q ao C1q ativa o complemento, com

**TABELA 24.6** Causas de anemia no lúpus eritematoso sistêmico

Mecanismos não imunológicos	Mecanismos imunológicos
Doença inflamatória crônica	Hemólise Coombs positivo
Insuficiência renal crônica	Hemólise Coombs negativo
Perdas de sangue	Eritroblastopenia
Toxicidade medicamentosa	Hiperesplenismo
Microangiopatia trombótica	Mecanismos imunoalérgicos (medicamentos)
Síndrome de ativação macrofágica	Anemia perniciosa (anticorpos anticélulas parietais)
Anemia sideroblástica	
Síndromes proliferativas	
Pancitopenia central (vírus, outros mecanismos)	



atração de células inflamatórias.<sup>51</sup> A subclasse imunoglobulina G (IgG) também pode ser um determinante da resposta inflamatória, que é induzida pela deposição de imunocomplexos.<sup>52</sup>

Os imunocomplexos localizados nas regiões mesangial e subendotelial ficam próximos da membrana basal glomerular e, portanto, se comunicam com o espaço vascular. Consequentemente, ativam o complemento, tipicamente a via clássica, que estimula o recrutamento e a migração de neutrófilos e células mononucleares para as regiões afetadas por meio dos quimioatraentes C3a e C5a. Estas alterações se manifestam histologicamente por glomerulonefrite mesangial ou proliferativa difusa ou focal, e clinicamente, por um sedimento urinário alterado (hemácias, piócitos e cilindros granulosos e celulares), por proteinúria e, frequentemente, por piora da função renal. Apesar de os depósitos imunes da região subepitelial também poderem ativar o complemento, não estão associados à migração de células inflamatórias, pois os quimioatraentes estão separados da circulação pela membrana basal glomerular. Portanto, este tipo de lesão é limitada às células epiteliais glomerulares, e a manifestação clínica primária é proteinúria, que frequentemente é nefrótica. Os pacientes com este tipo de envolvimento renal apresentam glomerulonefrite membranosa.<sup>53</sup>

Sintomas específicos relacionados com os rins não são relatados espontaneamente pelos pacientes com LES até que surja a síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Portanto, os médicos assistentes devem solicitar periodicamente o exame do sedimento urinário, a dosagem sérica da ureia e da creatinina, o ritmo de filtração glomerular estimado, a relação proteína-creatinina em amostra de urina única ou proteinúria em amostra de urina de 24 horas. A dosagem dos níveis séricos do anticorpo anti-DNA aumentados e dos complementos (C3 e C4) reduzidos frequentemente estão associados a nefrite lúpica ativa.

O estudo do sedimento urinário é um exame importante para auxiliar a hipótese clínica de acometimento renal no LES. Com frequência não tem sido valorizado na prática clínica, infelizmente até por quem realiza o exame da urina. Além da presença ou ausência de hematúria, o estudo dos cilindros celulares revela-se de especial importância tanto na formulação de hipóteses de envolvimento renal como também na evolução do tratamento realizado. Os cilindros hialinos, na nefropatia lúpica, têm pequeno valor diagnóstico e prognóstico, podendo ser evidenciados em qualquer classe de nefrite. Os cilindros granulosos são de aparecimento relativamente comum nas doenças glomerulares e tubulares, mas também estão presentes na doença tubulointersticial. Os cilindros gordurosos são indicativos de síndrome nefrótica, e em pacientes com LES ocorrem secundariamente à nefropatia difusa, à nefropatia membranosa ou à sobreposição dos 2 tipos de lesão. Os cilindros celulares mais importantes são os hemáticos, os leucocitários e os epiteliais tubulares. Os cilindros hemáticos indicam nefrite lúpica (habitualmente a classe difusa e em atividade), nefropatia mesangial por depósitos de IgA, endocardite bacteriana e infarto renal. Os cilindros de células epiteliais tubulares indicam necrose tubular aguda, doença por vírus (sobretudo infecção por citomegalovírus) e exposição a drogas.<sup>55</sup>

A biópsia renal deve ser realizada na maioria dos pacientes com LES que desenvolvem evidências de envolvimento renal, com a finalidade de confirmar o diagnóstico e a classe histológica da nefrite. Determinar a classe da nefrite lúpica é importante

porque os diversos subtipos têm prognóstico diferente e devem ser tratados de forma diferenciada. A apresentação clínica pode não refletir com precisão a gravidade dos achados histológicos. Por exemplo, a nefrite lúpica proliferativa pode estar presente mesmo quando o paciente tem proteinúria mínima e creatinina sérica normal. Nos pacientes com síndrome nefrótica e sedimento urinário branco é de se esperar que tenham glomerulonefrite membranosa, mas estes podem ter também um padrão de glomerulonefrite proliferativa na biópsia renal. A biópsia renal permite também a identificação da presença e da gravidade da doença tubulointersticial associada e da doença vascular concomitante (microangiopatia trombótica).<sup>56</sup>

Além de seu papel em pacientes com lúpus estabelecido, a biópsia renal pode auxiliar no diagnóstico em pacientes com doença renal em quem o diagnóstico de LES é incerto, como indivíduos com proteinúria nefrótica ou não nefrótica sem um sedimento urinário ativo e com leve ou nenhuma evidência de atividade sorológica.<sup>57</sup> As indicações atuais para realização de biópsia renal são: proteinúria > 500 mg/dia e/ou presença de sedimento urinário ativo com hematúria (5 ou mais hemácias/campo, maioria dismórficas) e cilindros celulares.<sup>56</sup>

Considerando que no Brasil são poucos os centros que possuem estrutura adequada para realização de biópsia renal em todos os indivíduos com LES que apresentam evidências de envolvimento renal, deve-se priorizar a realização deste procedimento nas seguintes situações: Em pacientes com doença renal em que o diagnóstico de LES não está definido. Em pacientes com síndrome nefrótica e/ou sedimento urinário persistentemente ativo, apesar do tratamento adequado, com o objetivo de detectar doença tubulointersticial e doença vascular associada. Quando ocorre piora progressiva da função renal com sedimento urinário inativo ou pouco alterado para pesquisa de microangiopatia trombótica e de esclerose avançada. Para reavaliação do risco-benefício do tratamento.

A nefropatia lúpica pode ser classificada de acordo com os elementos primariamente acometidos, ou seja, os glomérulos (glomerulopatias), os túbulos (tubulopatias) e/ou o interstício (doenças tubulointersticiais e intersticiais) e os vasos sanguíneos. Na realidade, o envolvimento de um desses componentes acaba por lesar os demais.

Em 2004, um grupo de patologistas, nefrologistas e reumatologistas desenvolveram uma classificação de nefrite lúpica baseada em correlações clinicopatológicas (Classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia) (Tabela 24.7). Esta classificação divide as desordens glomerulares em 6 diferentes classes baseadas na histopatologia da biópsia renal. Apesar de as diferentes classes apresentarem características histológicas, clínicas e prognósticas distintas, há uma significativa sobreposição das classes causada, em parte, pelas variações da amostra. Para uma amostra de tecido renal ser considerada ideal, deve conter pelo menos 25 glomérulos. Além disso, as lesões glomerulares, com alguma frequência, apresentam evolução de um tipo morfológico para outro, espontaneamente ou após o tratamento. A microscopia eletrônica revela depósitos eletrodensos mesangiais em todos os padrões histológicos e, em alguns casos, também subendoteliais. Quando os depósitos são abundantes, determinam espessamento acentuado da parede capilar, visto à



**TABELA 24.7** Glomerulonefrite lúpica: Classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia (2004)<sup>58</sup>

<b>I</b>	GN mesangial mínima	Normal a MO. Presença de depósitos imunes à imunofluorescência
<b>II</b>	GN mesangial proliferativa	Presença de hiperplasia mesangial ou expansão da matriz mesangial à MO
<b>III</b>	GN focal	Menos de 50% dos glomérulos são acometidos de forma segmentar ou global à MO
<b>IV</b>	GN difusa	Mais de 50% dos glomérulos são acometidos (endocapilar e/ou extracapilar e/ou mesangial) de forma segmentar ou global à MO
<b>V</b>	GN membranosa	Presença de espessamento difuso da parede capilar glomerular à MO e de depósitos imunes subepiteliais (tanto global quanto segmentar) à ME e imunofluorescência
<b>VI</b>	GN esclerosante avançada	Mais de 90% dos glomérulos estão esclerosados globalmente

GN: glomerulonefrite; MO: microscopia óptica; ME: microscopia eletrônica.

microscopia óptica como “lesão em alça de arame”, sinal de atividade e gravidade do acometimento renal.<sup>58</sup>

Além da classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia, existe outra que estabelece índices de atividade e cronicidade do acometimento renal (Tabela 24.8). O papel dos índices de atividade e cronicidade na definição do prognóstico da glomerulonefrite lúpica difusa é controverso. Alguns investigadores concluíram que altos níveis de cronicidade estão associados a insuficiência renal progressiva e a menor resposta ao tratamento imunossupressor. Enquanto outros investigadores observaram que o grau de atividade e cronicidade é frequentemente semelhante em pacientes que progridem para a insuficiência renal e naqueles com função renal estável. A utilidade limitada desta classificação é, em parte, devido à natureza subjetiva de sua avaliação e de possíveis erros de amostragem. Diversos serviços não utilizam estes índices para estratificar os pacientes de risco ou definir o tratamento.<sup>58,59</sup>

**TABELA 24.8** Índices de atividade e cronicidade para nefrite lúpica<sup>58</sup>

Lesões	Atividade	Cronicidade
<b>Glomerulares</b>	1. Proliferação 2. Necrose/cariorrexe 3. Trombose hialina 4. Crescentes celulares 5. Exsudação leucocítica	1. Esclerose 2. Crescentes fibrosos
<b>Túbulo intersticiais</b>	1. Infiltrado celular mononuclear	1. Atrofia tubular 2. Fibrose intersticial
Lesões individuais são graduadas de 0-3. Os índices são compostos de escores dos componentes individuais: o índice de atividade varia de 0-24, e o índice de cronicidade, de 0-12.		

## GLOMERULONEFRITE MESANGIAL MÍNIMA (CLASSE I)

Esta classe de nefrite lúpica é raramente diagnosticada porque os pacientes com este tipo de acometimento renal frequentemente têm um exame de urina normal, proteinúria ausente ou mínima e creatinina sérica normal. Nestes casos, a biópsia renal geralmente não é solicitada. Pacientes com doença classe I apresentam depósitos imunes mesangiais identificados somente pela técnica de imunofluorescência ou pela imunofluorescência e microscopia eletrônica, mas sem alterações à microscopia óptica.

## GLOMERULONEFRITE MESANGIAL PROLIFERATIVA (CLASSE II)

A microscopia óptica caracteriza-se por hiperplasia mesangial (discreta ou moderada) ou por expansão da matriz mesangial. São visualizados poucos depósitos isolados subendoteliais ou subepiteliais de imunoglobulinas e complemento pelas técnicas de imunofluorescência e microscopia eletrônica. Clinicamente, manifesta-se com hematúria e/ou proteinúria discreta, geralmente aparecendo de forma intermitente. Hipertensão arterial é incomum e os pacientes raramente evoluem com síndrome nefrótica e insuficiência renal. Em geral, a evolução é benigna, a não ser que, eventualmente, ocorra sobreposição de uma forma mais grave de envolvimento renal.

## GLOMERULONEFRITE FOCAL (CLASSE III)

É definida histologicamente pelo acometimento de menos de 50% dos glomérulos pela microscopia óptica, com envolvimento quase sempre segmentar (acomete menos de 50% do tofo glomerular). Entretanto, a técnica de imunofluorescência revela envolvimento quase difuso dos glomérulos.

O quadro clínico é caracterizado por hematúria recorrente e por proteinúria leve a moderada. A evolução é habitualmente favorável, sem sequelas importantes. No entanto, há pacientes que apresentam evolução desfavorável em consequência de surtos repetidos de inflamação aguda ou de comprometimento glomerular progressivo ou que evoluem para forma mais grave de envolvimento renal, como a glomerulonefrite difusa. Características histológicas adicionais que definem o prognóstico são a proporção dos glomérulos afetados por necrose fibrinoide e crescentes, e a presença ou ausência de acometimento tubulointersticial e vascular.

A glomerulonefrite classe III é dividida em subclasses, que são determinadas pela presença de atividade inflamatória ou cronicidade das lesões:

- **Classe III (A):** que apresenta lesões ativas. Também chamada de glomerulonefrite proliferativa focal.
- **Classe III (A/C):** está associada a lesões ativas e crônicas.
- **Classe III (C):** na qual se observam lesões crônicas inativas com cicatrizes. Também chamada de glomerulonefrite esclerosante focal.

## GLOMERULONEFRITE DIFUSA (CLASSE IV)

É a forma mais comum e mais grave de acometimento renal em pacientes com LES. É definida histologicamente pelo



acometimento de mais de 50% dos glomérulos pela microscopia óptica. As lesões podem ser segmentar (acometimento de menos de 50% do tofo glomerular) ou global (acometimento de mais de 50% do tofo glomerular). Os pacientes apresentam hematúria macro ou microscópica, proteinúria (que pode ser maciça e acompanhada de síndrome nefrótica), além de cilindúria hemática e celular. A maioria dos pacientes evoluem com hipertensão arterial e, aqueles não tratados adequadamente e em tempo hábil, com insuficiência renal. Os pacientes com esta manifestação renal geralmente apresentam hipocomplementemia significativa (redução principalmente de C3) e níveis séricos elevados do anticorpo anti-DNA, especialmente durante a doença ativa.<sup>60</sup>

A glomerulonefrite classe IV também é dividida em subclasses, que são determinadas pela extensão do envolvimento do glomérulo (segmentar ou global) e pela presença de atividade inflamatória ou cronicidade das lesões:

- **Classe IV-S (A):** Caracteriza-se pelo acometimento segmentar com lesões ativas.
- **Classe IV-G (A):** Caracteriza-se pelo acometimento global com lesões ativas.
- **Classe IV-S (A/C):** Caracteriza-se pelo acometimento segmentar com lesões ativas e crônicas.
- **Classe IV-G (A/C):** Caracteriza-se pelo acometimento global com lesões ativas e crônicas.
- **Classe IV-S (C):** Caracteriza-se pelo acometimento segmentar com lesões crônicas.
- **Classe IV-G (C):** Caracteriza-se pelo acometimento global com lesões crônicas.

Os pacientes com a doença ativa podem apresentar lesões proliferativas e necrosantes e formação de crescentes.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA (CLASSE V)

É definida histologicamente por espessamento difuso da parede capilar glomerular à microscopia óptica e pela presença de depósitos imunes subepiteliais (tanto global quanto segmentar) à microscopia eletrônica e imunofluorescência. A manifestação clínica usual é a presença de proteinúria nefrótica (> 3,5 g/24 horas), hipoproteinemia (especialmente hipoalbuminemia – albumina < 3 g/dL), edema e hiperlipidemia. Na apresentação do quadro também podem ser vistas hematúria microscópica e hipertensão arterial, e a função renal, geralmente, é normal ou levemente alterada. A glomerulonefrite membranosa pode se apresentar sem nenhuma outra manifestação clínica ou sorológica de LES. Entretanto, existem dados na microscopia eletrônica e imunofluorescência que, se presentes, sugerem fortemente nefropatia membranosa lúpica, e não, a forma idiopática.<sup>57</sup>

### GLOMERULONEFRITE ESCLEROSANTE AVANÇADA (CLASSE VI)

É definida histologicamente por esclerose global de mais de 90% dos glomérulos. Representa o estágio avançado das glomerulonefrites classe III, IV ou V crônicas. Os pacientes evoluem com insuficiência renal progressiva em associação com

proteinúria, e o sedimento urinário geralmente apresenta poucas alterações. A definição deste padrão pela biópsia renal é fundamental, porque a terapia imunossupressora nestes casos não apresenta benefícios.

Os pacientes com LES apresentam outras 3 formas de acometimento renal, além das glomerulonefrites: nefrite tubulointersticial, doença vascular e doença renal associada a lúpus induzido por drogas.

### NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL

A doença tubulointersticial é comum em pacientes com nefrite lúpica e quase sempre é diagnosticada concomitantemente com a doença glomerular, principalmente com a glomerulonefrite proliferativa difusa. A gravidade do envolvimento tubulointersticial é um importante sinal prognóstico e apresenta forte associação com hipertensão arterial, com níveis séricos elevados de creatinina e com piora clínica progressiva.<sup>61</sup>

### DOENÇA VASCULAR

O envolvimento da vasculatura renal é frequente em pacientes com nefrite lúpica e afeta negativamente o prognóstico da doença. As manifestações mais frequentes são a deposição de imunocomplexos nos vasos (que é tipicamente associada a depósitos imunes nos glomérulos), a microangiopatia trombótica levando a uma síndrome semelhante à púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a vasculite.<sup>62</sup> Os pacientes com nefrite lúpica podem desenvolver trombose de veia renal, mas é uma complicação rara.

Aqueles com microangiopatia trombótica apresentam trombos glomerulares e vasculares, frequentemente em associação com os anticorpos antifosfolípedes ou anticorpos contra a enzima convertase do fator de von Willebrand (ADAMTS13). Evoluem com alteração da função renal, e o sedimento urinário, geralmente, apresenta poucas alterações. Estudo retrospectivo, que avaliou as alterações de biópsia renal de 114 pacientes com LES e disfunção renal, detectaram trombos vasculares em aproximadamente 1/3 das biópsias, independente das alterações de nefrite lúpica tradicional.<sup>63</sup>

### MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Acometimento pulmonar, tanto do parênquima quanto da vasculatura, da pleura e do diafragma, podem ocorrer em 50%-70% dos pacientes com LES. Dor torácica pode estar presente em até 50% dos doentes, relacionada com a inflamação da pleura, com o envolvimento muscular dos tecidos moles ou das articulações costoverbrais (costocondrite). A inflamação da pleura pode causar dor torácica na ausência de atrito ou derrame pleural. Achados de envolvimento pleural por autópsia foram identificados em até 93% de indivíduos com LES. O derrame é, em geral, de volume pequeno a moderado e bilateral. O derrame volumoso é exceção. É comumente um exsudato com concentração elevada de glicose, reduzida de desidrogenase lática e com presença de autoanticorpos, como anti-DNA nativo e anticorpos antinucleares. No caso de dúvida quanto à sua etiologia, deve-se realizar a toracocentese, para excluir infecção.<sup>1,64</sup>



Existem 2 formas de acometimento pulmonar: a forma aguda caracterizada por inflamação alveolar e a forma crônica definida como doença pulmonar intersticial. A pneumonite aguda é incomum, ocorre em menos de 10% dos pacientes e assemelha-se a uma pneumonia, com febre, dispneia, tosse, algumas vezes com hemoptise e dor pleurítica.<sup>65</sup> Está associada à presença dos anticorpos anti-Ro.<sup>1</sup>

A radiografia de tórax mostra infiltrado pulmonar alveolar difuso, com predomínio em bases, e cerca de metade dos pacientes apresenta derrame pleural associado. A tomografia computadorizada do tórax, o lavado broncoalveolar e o teste da difusão do monóxido de carbono podem ser necessários, pois determinam maior sensibilidade para o diagnóstico. É imprescindível descartar infecção associada. A forma crônica intersticial caracteriza-se por quadro insidioso de tosse seca, dispneia progressiva, crepitações pulmonares basais e infiltrado pulmonar intersticial bibasal, melhor visibilizado na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução. Da mesma forma é indispensável descartar infecção. O lavado broncoalveolar pode mostrar celularidade com predomínio de neutrófilos (indicativo de lesão ativa). A espirometria tem padrão restritivo, com prejuízo na difusão de monóxido de carbono.<sup>1</sup>

Hemorragia alveolar é uma manifestação pulmonar rara, porém com mortalidade entre 50% e 90%. O quadro clínico consiste em dispneia, tosse, hemoptise, hipóxia, evoluindo para insuficiência respiratória, aguda e franca hemoptise. A rápida queda da hemoglobina e do hematócrito e o aparecimento de infiltrado alveolar, bilateral, geralmente difuso, caracterizam a hemorragia alveolar na sua fase de maior gravidade. Algumas vezes, a hemoptise pode não ser proeminente, retardando o diagnóstico. Neste caso, a queda rápida do hematócrito em um paciente com LES, associada a um infiltrado alveolar difuso, deve alertar o clínico sobre a possibilidade de hemorragia alveolar. É necessário excluir outras causas, como infecção, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão não cardiogênico e coagulação intravascular disseminada.<sup>66,67</sup>

Hipertensão pulmonar ocorre em até 14% em avaliação inicial e 43% no seguimento clínico dos pacientes lúpicos, tem desenvolvimento insidioso e é uma importante causa de morbidade. Similar à forma idiopática, pode ocorrer isoladamente sem sinais e sintomas de atividade lúpica e até com provas sorológicas negativas. O quadro clínico consiste em dispneia, dor torácica, síncope, hipoxemia crônica, policitemia e sons cardíacos com desdobramento e hiperfoneses de segunda bulha. O diagnóstico, geralmente difícil, será feito pelos métodos de rotina, como ausculta cardíaca, eletrocardiograma e radiografia de tórax, exigindo o Doppler e o cateterismo para sua confirmação. Tem sido associada a anticorpos anti-RNP, fator reumatoide e anticorpos anticardiolipina, e o fenômeno de Raynaud é referido em até 75% dos pacientes com hipertensão pulmonar e LES.<sup>68</sup> É importante afastar causas secundárias de hipertensão pulmonar, como a embolia pulmonar, que é frequente no LES, valvopatia crônica ou doença intersticial pulmonar.<sup>69</sup>

Na síndrome do “pulmão retraído”, complicação rara no LES, o paciente, geralmente, apresenta dispneia progressiva, e a radiografia de tórax mostra redução significativa dos campos pleuropulmonares sem acometimento do parênquima, diafragmas elevados e imagens de atelectasia nas bases. O teste

funcional revela um importante distúrbio restritivo, com redução do volume pulmonar. A tomografia computadorizada de alta resolução é importante para diferenciar a “síndrome do pulmão retraído” da doença pulmonar intersticial. A patogênese é desconhecida. E provavelmente resulta de mecanismos respiratórios alterados, seja por comprometimento de função dos músculos respiratórios ou do diafragma. A “síndrome do pulmão retraído” não é comum no LES, responde mal ao tratamento (corticosteroides, imunossupressores) e tem prognóstico reservado.<sup>70</sup>

## MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

O envolvimento cardiovascular em pacientes com LES inclui o pericárdio, o endocárdio, o miocárdio, as artérias coronárias e o sistema de condução, com significativa morbidade e mortalidade. Embora raro como manifestação inicial da doença, o comprometimento cardíaco no LES tem sido descrito entre 50% e 89%, em vários estudos, ao longo da evolução da doença.<sup>71</sup>

Pericardite é considerada a manifestação cardíaca mais comum em pacientes com LES, precocemente observada no curso da doença e mais frequentemente encontrada em autópsias que em estudos clínicos. Está presente em 37% dos pacientes ao ecocardiograma. Ocorre, geralmente, associada a outros sintomas e sinais de atividade da doença, apresentando-se como episódio agudo isolado ou recorrente. Clinicamente apresenta-se com sintomas e sinais clássicos de pericardite – dor precordial e atrito pericárdico – ou evolui de forma indolor e silenciosa. A pericardite sintomática aguda está comumente associada a derrame pericárdico; no entanto, a efusão pericárdica assintomática também é comum. O líquido pericárdico é um exsudato com células inflamatórias crônicas, com pesquisa positiva para anticorpos antinucleares e anti-DNA nativo, e com complemento diminuído.<sup>71</sup> É possível demonstrar a presença de deposição granular de imunoglobulinas e C3 no pericárdio, enfatizando a importância dos imunocomplexos na patogênese da pericardite.<sup>72</sup> As complicações da pericardite, como pericardite constritiva, pericardite purulenta e tamponamento cardíaco, são raras.<sup>71,72</sup> O tamponamento cardíaco é observado em cerca de 1% dos pacientes lúpicos em várias séries. Recomenda-se que não seja realizada a pericardiocentese, exceto em tamponamento cardíaco descompensado ou na necessidade de afastar o diagnóstico de pericardite purulenta, pois a inflamação pericárdica habitualmente regride com o uso de corticoide.<sup>73</sup>

A miocardite clinicamente manifesta é descrita em 7%-10% dos pacientes com lúpus, sendo encontradas alterações secundárias à miocardite em até 50% das autópsias.<sup>71</sup> Vasculite de pequenos vasos, miocardite focal, fibrose e necrose miocárdica têm sido observadas em autópsias. O diagnóstico clínico baseia-se em dispneia, palpitações, febre, presença de sopros cardíacos com ritmo em galope, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, deve-se suspeitar de miocardite em pacientes que se apresentem apenas com taquicardia de causa não definida.<sup>1</sup> Podem ser detectadas alterações eletrocardiográficas não específicas, taquicardia sinusal, arritmias supraventriculares e ventriculares e anormalidades de condução. A ecocardiografia pode identificar diversas alterações, como a disfunção diastólica,



hipocinesia ou acinesia global ou segmentar, cardiomegalia e diminuição da fração de ejeção.<sup>71</sup> É importante lembrar que a disfunção miocárdica em pacientes com lúpus pode ser consequência de outras comorbidades, como isquemia miocárdica, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, valvulopatias e drogas, como a ciclofosfamida e os antimaláricos. Outros métodos propedêuticos, como a cintilografia miocárdica e a ressonância nuclear magnética, podem ser úteis na avaliação e no diagnóstico dos pacientes com suspeita de miocardite lúpica. A miocardite é um fator prognóstico ruim estando associada à diminuição da sobrevida, apesar de até 80% dos pacientes apresentarem melhora com o tratamento medicamentoso incluindo corticoide e imunossupressores.

As alterações valvares podem se manifestar como espessamento valvar, massas ou vegetações, regurgitação e, raramente, estenose. Durante o curso da doença, essas alterações podem aparecer pela primeira vez, resolver, persistir ou piorar. Mais da metade dos pacientes com LES, quando avaliada por ecocardiograma transesofágico, apresenta alterações valvares de pouca repercussão anatômica e funcional e, clinicamente, silenciosas. A despeito disso, esses pacientes apresentam uma incidência maior de acidente vascular cerebral, embolia periférica, insuficiência cardíaca, endocardite infecciosa e morte, quando comparados com pacientes sem valvopatia. Dessa forma, a profilaxia para endocardite bacteriana tem sido preconizada em pacientes com LES que irão se submeter aos procedimentos invasivos.<sup>1</sup>

Vegetações estão presentes em até 43% dos pacientes e são conhecidas como endocardite de Libman-Sacks. Consistem em acúmulos estéreis de imunocomplexos, células mononucleares, corpos de hematoxilina e trombos de fibrina e plaquetas. Podem se desenvolver em qualquer lugar da superfície endocárdica, porém são mais comumente encontradas nas valvas do coração esquerdo, particularmente na superfície atrial da valva mitral. Sua cicatrização leva à fibrose e, em alguns casos, à calcificação. Se as vegetações forem extensas, o processo cicatricial pode produzir deformidade valvar, possivelmente levando à regurgitação mitral ou aórtica.<sup>74</sup>

Alguns estudos sugerem associação entre doença valvar e a presença dos anticorpos antifosfolípidos, embora outros não tenham confirmado essa relação. Tais divergências são, em parte, consequências de diferentes métodos utilizados na detecção de anticorpos antifosfolípidos, assim como variações na técnica ecocardiográfica empregada e na interpretação dos resultados. Parece haver correlação entre o tipo e o título de anticorpos anticardiolipina e a probabilidade de desenvolver valvopatia. Os pacientes com anticorpos anticardiolipina do tipo IgG em títulos moderados a altos apresentam maior incidência de alterações valvares quando comparados com pacientes com títulos baixos de anticardiolipina IgG e IgM. Contudo, há pacientes com doença valvar em que o anticoagulante lúpico é o único anticorpo antifosfolípidos detectado.<sup>75</sup>

Distúrbios de condução são raros em adultos, podendo ser encontrado bloqueio atrioventricular e bloqueios de ramo. Geralmente são assintomáticos ou se associam a sintomas leves como palpitações e fadiga.<sup>71</sup>

Diferentes mecanismos contribuem para presença de doença arterial coronariana no lúpus, quais sejam: arterite coronariana, eventos trombóticos com e sem a presença de anticorpos

antifosfolípidos, vasoespasma, embolização de trombos valvares e hipertensão arterial sistêmica. No entanto, sem dúvida alguma, a aterosclerose precoce e acelerada parece ser a principal causa de eventos coronarianos nestes pacientes.<sup>71</sup> A doença arterial coronariana aterosclerótica é uma importante causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com LES. Resumidamente, o risco de um paciente com lúpus apresentar um evento cardiovascular é cerca de 4 a 8 vezes maior que indivíduos da população geral, podendo ser até 50 vezes maior em pacientes mais jovens. A mortalidade secundária à doença aterosclerótica no lúpus varia entre 6% e 16%, podendo chegar a 30%. A frequência de eventos coronarianos em várias coortes foi determinada entre 4,9% e 10%. Angina *pectoris* pode ocorrer em 6,5%-15,8% dos casos.<sup>76</sup>

Além da aterosclerose clinicamente manifesta, a doença subclínica tem sido investigada por diferentes métodos, como coronarioangiografia, cintilografia miocárdica e ultrassonografia de carótidas. A presença de doença subclínica tem sido utilizada para a investigação de fatores de risco para aterosclerose nesse grupo de indivíduos, além de ser, isoladamente, um fator de risco para eventos cardio e cerebrovasculares. Em uma população de 172 pacientes com LES, atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), a frequência de placa aterosclerótica encontrada foi de 9,3%, e está de acordo com a descrita na literatura – 9%-50%.<sup>77</sup> A patogênese da aterosclerose no LES não está completamente estabelecida, porém fatores relacionados com o LES e com o seu tratamento parecem se associar à presença de

**TABELA 24.9** Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Hospital das Clínicas/UFMG, 2005-2006

Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana	Pacientes com LES n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	84 (48,8)
Obesidade abdominal	75 (43,6)
Menopausa*	67 (40,6)
Menopausa precoce**	29 (43,3)
TGL ≥ 150 mg/dL	51 (29,7)
HDL-C < 40 mg/dL	47 (27,3)
Obesidade	36 (20,9)
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	34 (19,7)
LDL-C ≥ 130 mg/dL	31 (18,0)
História familiar positiva para evento coronariano***	24 (14)
Tabagismo	23 (13,4)
Diabetes mellitus****	10 (5,8)

LDL: colesterol de baixa densidade; HDL: colesterol de alta densidade; TGL: triglicérides

\*165 pacientes do sexo feminino.

\*\* Dentre as 67 pacientes com menopausa.

\*\*\*Dois pacientes não informaram sobre história familiar.

\*\*\*\*Em 162 pacientes (sem DM atual).



fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade e dislipidemia, especialmente o aumento do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Esses fatores de risco são encontrados em pacientes com lúpus em uma frequência maior que na população geral e devem ser investigados sistematicamente nas consultas para acompanhamento do LES. Na Tabela 24.9 está demonstrada a frequência de fatores de risco encontrada em 172 pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com média de idade de 38,5 anos.<sup>76</sup>

## MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

O lúpus neuropsiquiátrico compreende diversas síndromes neurológicas, envolvendo os sistemas nervosos central, periférico e autonômico, além de síndromes psiquiátricas e psicofuncionais. A grande variação nas frequências encontradas em populações estudadas – de 19%-91% – deve-se à ausência de métodos diagnósticos padronizados que tenham sensibilidade e especificidade amplamente comprovadas e evidencia exatamente a dificuldade em atribuir na prática diária estas manifestações à atividade da doença.<sup>1,78,79</sup> A incidência de vasculite confirmada por exame histológico é surpreendentemente baixa, menos de 10% em séries de casos. Outros mecanismos patogênicos estão relacionados com a formação de anticorpos antineurais e antifosfolípidos, trombose, vasculopatia não inflamatória e produção de citocinas.<sup>80</sup>

As manifestações neuropsiquiátricas podem preceder, ocorrer concomitantemente ou algum tempo após o início da doença, durante os períodos de atividade ou quando o LES se encontra inativo. Podem ser primárias, ou seja, decorrentes do dano imunológico ou de tromboembolismo, ou podem ser secundárias a diversas situações clínicas a que está sujeito o paciente com uma doença sistêmica. Infecções, distúrbios metabólicos, diabetes, uso de alguns medicamentos, hipertensão arterial podem levar a síndromes neuropsiquiátricas não imunomediadas.<sup>1</sup> De acordo com a nomenclatura proposta pelo CAR para classificação do lúpus neuropsiquiátrico (1999),<sup>81</sup> são identificadas as síndromes descritas na Tabela 24.10.

**TABELA 24.10** Síndromes neuropsiquiátricas relacionadas com o lúpus eritematoso sistêmico<sup>81</sup>

Sistema nervoso central	Sistema nervoso periférico
Estado confusional agudo	Neuropatia craniana
Distúrbios cognitivos	Polineuropatia
Psicose	Plexopatia
Desordens de humor	Mononeuropatia simples/múltipla
Desordens de ansiedade	Polirradiculoneuropatia
Cefaleia	inflamatória aguda
Doença cerebrovascular	(Guillain-Barré)
Mielopatia	Desordens autonômicas
Desordens do movimento	
Síndromes desmielinizantes	
Convulsões	
Meningite asséptica	

Para o diagnóstico, além do exame físico, análise do líquido cerebrospinal, eletroencefalograma e análise do potencial evocado podem ser úteis, mas não são específicos. A tomografia computadorizada, na maioria dos casos, falha em demonstrar a doença e o grau de envolvimento cerebral, e o resultado será normal ou haverá presença de um grau leve de atrofia. A ressonância nuclear magnética, exame mais sensível, está anormal na maioria dos indivíduos com LES e manifestações neuropsiquiátricas. As lesões são mais comuns no córtex cerebral, gânglios basais, tálamo e cápsula interna.<sup>82</sup> Estudo neuropatológico do cérebro em 10 pacientes com LES e manifestações neuropsiquiátricas demonstrou microinfartos multifocais no córtex associados a lesão da microvasculatura na maioria dos casos, além de vasculite em artéria de médio calibre da leptomeninge em um paciente. Não houve correlação com anticorpos anticardiolipina, anti-P, linfocitotóxicos ou antineurais.<sup>83</sup>

As manifestações neurológicas mais comuns são cefaleia, distúrbios cognitivos e distúrbios psiquiátricos. A cefaleia é refratária a analgésicos narcóticos e pode ser do tipo enxaqueca ou tensional. Pode estar associada a um alto escore de atividade, ao fenômeno de Raynaud e à presença dos anticorpos antifosfolípidos.<sup>84</sup>

As disfunções cognitivas, presentes em 20%-80% dos pacientes, podem ocorrer mesmo na ausência de doença sistêmica ativa ou de doença neurológica ou psiquiátrica maior. Essa ampla variabilidade é justificada pela complexidade na definição do comprometimento cognitivo e pela diversidade demográfica e clínica do lúpus.<sup>85</sup> O diagnóstico do comprometimento cognitivo requer profissional especializado, tempo e custo elevado, o que pode dificultar sua identificação. Entre as disfunções cognitivas destacam-se os déficits na capacidade de concentração e atenção, na memória verbal e não verbal, na produtividade verbal, na percepção viso-espacial, na velocidade psicomotora, entre outros. Em geral, o comprometimento cognitivo não é progressivo, exceto nos casos em que estão presentes anticorpos antifosfolípidos; nesses pacientes, evidenciou-se comprometimento mais acentuado da habilidade verbal.<sup>86,87</sup> Denburg *et al.*, em 1997, demonstraram prevalência de disfunção cognitiva 2 a 3 vezes maior em pacientes com anticorpos antifosfolípidos positivos, principalmente relacionados com a memória verbal, com a flexibilidade cognitiva e com a velocidade psicomotora.<sup>88</sup>

Manifestações psiquiátricas foram identificadas em 63% de 43 mulheres com lúpus ativo, em estudo realizado em São Paulo. Depressão, *delirium* e demência foram os mais frequentes e estavam associados a disfunção cognitiva (85%) e a anormalidades neurológicas (85%).<sup>89</sup> Outros autores também identificaram que os pacientes com LES apresentam mais sintomas depressivos do que os indivíduos saudáveis, sendo a depressão maior a manifestação psiquiátrica mais frequente nestes pacientes (8%-44%).<sup>85,90</sup>

Os transtornos de personalidade, como hipocondria e esquizofrenia, parecem ocorrer em pacientes com LES com altos escores de depressão e ansiedade. Esta associação, provavelmente, está mais relacionada com o processo de adaptação do que com a atividade de doença.<sup>91</sup>

Devido à dificuldade do diagnóstico do lúpus neuropsiquiátrico, autoanticorpos que reagem no SNC tem sido alvo de estudos na tentativa de descoberta de biomarcadores de



atividade do LES no sistema nervoso. A dosagem do anticorpo antineuronal no liquor não mostrou ser um teste específico na identificação desta atividade.<sup>92</sup> Apesar do avanço nas pesquisas sobre a imunopatogenia do LES, continua-se à procura de um marcador precoce de atividade da doença, na tentativa de tratar o paciente antes mesmo do aparecimento dos sintomas. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator neurotrófico 3 (NT-3), o fator neurotrófico 4 (NT-4), o fator de crescimento nervoso (NGF) e o *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) são fatores neurotróficos responsáveis pelo crescimento, desenvolvimento e sobrevivência de neurônios. Alguns trabalhos têm evidenciado a participação destes fatores também no sistema imune, e podem estar aumentados na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e psoríase, mas poucos estudos avaliaram o papel dos fatores neurotróficos no LES.<sup>93</sup>

Os níveis séricos do BDNF estão reduzidos em várias doenças neuropsiquiátricas, como esquizofrenia e depressão, e este é considerado um marcador para a gravidade da depressão. No entanto, Ikenouchi-Sugita *et al.* observaram que os níveis séricos do BDNF eram maiores em pacientes com LES neuropsiquiátrico (LESNP) com sintomas psiquiátricos do que naqueles sem, mas sem correlação com atividade do LES avaliada pelo índice de atividade mórbida do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI). Não houve correlação entre os níveis séricos do BDNF e a dose de prednisona, e este poderia ser um importante marcador biológico na distinção entre psicose lúpica e a induzida pelo uso de corticosteroide. A causa para o aumento do BDNF em pacientes com manifestações psiquiátricas do LES, ao contrário do que ocorre na depressão, permanece incerta. Há relatos de que algumas citocinas, como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e a IL-1 $\beta$ , estimulam o BDNF, o qual parece ser importante no desenvolvimento das células B.<sup>93</sup>

Em estudo conduzido no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, UFMG, 34 pacientes com LES foram analisados segundo a presença de depressão, os níveis de estresse e a presença dos fatores neurotróficos. Os autores concluíram que os níveis séricos dos fatores neurotróficos foram menores nos pacientes com LES em relação aos indivíduos saudáveis do grupo controle. Demonstrou-se que a atividade do LES estava associada a níveis séricos reduzidos do GDNF, NGF e BDNF. Apenas os níveis séricos do GDNF apresentaram associação com sintomas depressivos, e não houve associação dos sintomas depressivos nem dos eventos estressantes com atividade da doença.<sup>94</sup>

Convulsão pode estar presente em 10%-20% dos pacientes, podendo ser focal ou generalizada. É um dos critérios diagnósticos do LES e não oferece dificuldade diagnóstica. Entretanto, deve-se diferenciá-la entre primária e secundária, visto que várias situações podem causar episódios de convulsão nos indivíduos com lúpus, em especial uremia e infecções do SNC. Outros fatores podem contribuir para seu aparecimento, como acidente cerebrovascular e toxicidade por medicamentos, como os antimaláricos (muito raro) e os derivados da mostarda nitrogenada. O risco de convulsão está aumentado nos pacientes com o lúpus muito ativo, doença neuropsiquiátrica prévia, anticorpos anti-Sm e anticardiolipina.<sup>95</sup>

Neuropatia periférica, presente em 10%-15% dos pacientes, está relacionada, provavelmente, com a vasculopatia dos *vasa nervorum*. É assimétrica, discreta e pode afetar um ou vários

nervos (polineuropatia ou mononeurite múltipla). Predomina a neuropatia sensitiva mais do que a motora. As queixas relacionam-se com dormência e parestesias em dedos, bilateral, pior à noite. Neuropatia autonômica também tem sido descrita em alguns pacientes resultando em múltiplas anormalidades gastrointestinais, vesicais, cardíacas, pupilares e da transpiração.<sup>1</sup>

Os distúrbios do movimento descritos no LES incluem o hemibalismo, o parkinsonismo e a coreia. Esta última ocorre em menos de 2% dos pacientes com LES. O diagnóstico do lúpus, geralmente, precede o aparecimento da coreia, mas ela pode ser a primeira manifestação da doença.<sup>96</sup> Bruyn e Padberg, em 1984, relataram que em 51 casos de coreia em indivíduos com lúpus, o distúrbio do movimento foi a primeira manifestação da doença em 22%.<sup>97</sup> Ocorre precocemente no curso da doença e se assemelha à coreia de Sydenham, e uma associação com anticorpos antifosfolípidos tem sido sugerida.<sup>98</sup>

Meningite asséptica é uma condição rara, associada a hipocomplementemia e a títulos altos anti-DNA nativo no liquor. Pode ser a primeira manifestação da doença, fator responsável pelo atraso no diagnóstico do LES em alguns casos. A ressonância nuclear magnética é útil, pois indica acometimento cerebral secundário a vasculite e exclui lesões como o espessamento da meninge, característica da meningite bacteriana. O quadro de meningite viral é comum nesses doentes, principalmente naqueles imunossuprimidos, bem como a causada por agentes oportunistas que devem ser afastados exhaustivamente.<sup>1</sup>

Mielite transversa ocorre em 1%-2% dos indivíduos com LES, prevalência mil vezes maior que na população geral, e caracteriza-se por início súbito de fraqueza e/ou perda da sensibilidade em membros inferiores, além de perda do controle dos esfíncteres urinário e anal. O mecanismo fisiopatológico é incerto e envolve vasculite e trombose arterial que provoca isquemia medular. Associação com anticorpos antifosfolípidos tem sido identificada.<sup>99</sup> O diagnóstico deve ser rápido e preciso, pois, mesmo em situações de diagnóstico precoce, a recuperação completa ocorre em apenas 50% dos pacientes, parcial em 29% e piora do quadro ou ausência de melhora em 21%. A análise do liquor identifica pleocitose e aumento das proteínas. A ressonância nuclear magnética é o melhor método de imagem.<sup>100</sup> Em estudo retrospectivo com 22 indivíduos com LES e mielite transversa, os autores identificaram 2 tipos de comportamento clínico segundo o comprometimento da substância branca ou cinzenta. Os 11 pacientes com quadro clínico de disfunção da substância cinzenta (flacidez e hiporreflexia) apresentaram maior probabilidade para paraplegia de instalação rápida e irreversível (mesmo recebendo tratamento adequado com imunossupressor, plasmáfereze e imunoglobulina endovenosa), doença mais ativa e liquor com alterações inflamatórias semelhantes às encontradas na meningite bacteriana. Febre e retenção urinária foram manifestações precoces no quadro clínico destes pacientes. Nos outros 11 pacientes, com espasticidade e hiper-reflexia (disfunção da substância branca), o quadro foi mais insidioso, houve maior frequência de neuromielite óptica e associação com anticorpos antifosfolípidos e anti-Ro.<sup>99</sup>

A psicose de origem orgânica, em virtude da doença, é bem mais frequente no indivíduo com lúpus do que a induzida por corticoides. Ocorre em cerca de 5% dos doentes, em geral, no primeiro ano da doença e está associada a outras manifestações



clínicas do lúpus. Resolução completa dos sintomas ocorre em 70% dos pacientes. Os episódios podem ser recorrentes.<sup>101</sup> Alguns autores demonstraram associação entre a psicose e a depressão com os autoanticorpos anti-P ribossomal.<sup>102</sup>

## MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Ocorrem em cerca de 25%-40% dos pacientes, sendo que grande parte são queixas inespecíficas, como dor abdominal, náuseas e vômitos, que podem traduzir desde uma peritonite estéril até efeitos colaterais dos medicamentos. A queixa de boca seca pode aparecer como parte da síndrome de Sjögren secundária. Disfagia pode ocorrer por hipomotilidade esofágica, doença do refluxo gastroesofágico, e, raramente, ulcerações por vasculite.<sup>103</sup> Além disso, a colonização do esôfago por fungos (monilíase) é frequente naqueles pacientes em uso de altas doses de corticoide e imunossupressores.

Dor abdominal, presente em até 30% dos pacientes, indica um diagnóstico diferencial amplo: peritonite, úlcera péptica, vasculite mesentérica e infarto intestinal, pancreatite e doença inflamatória intestinal. A peritonite, com ou sem ascite, é subdiagnosticada. Estudos de autópsia sugerem que 60%-70% dos indivíduos com LES tiveram um episódio de peritonite em algum momento da evolução da doença. Paracentese pode ser indicada para excluir infecção.<sup>104</sup>

O envolvimento do pâncreas ocorre em 5%-10% dos pacientes, geralmente com aumento da amilase e com quadro clínico semelhante ao observado nos doentes que não tem LES. A maioria deles (84%) tem a doença ativa no momento da pancreatite. Entretanto, o aumento da amilase pode ocorrer na ausência de pancreatite nos indivíduos com LES, exigindo atenção na correlação com o quadro clínico. Os mecanismos da pancreatite no LES são a vasculite ou a trombose. Outras causas são: doença hepatobiliar, alcoolismo, infecção, doenças metabólicas (dislipidemia) e medicamentos (anti-inflamatórios, corticoide, azatioprina).<sup>105</sup>

Icterícia pode ser consequência da hepatite, pancreatite ou hemólise. O aumento das enzimas hepáticas também pode ser causado pelo uso de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais, sendo rara a vasculite hepática. Em um estudo com 206 pacientes, 124 tinham pelo menos uma prova de função hepática anormal e 43 apresentavam critérios para a existência de doença hepática, afastada a etiologia viral. A biópsia hepática em 33 deles evidenciou as seguintes alterações: cirrose, hepatite crônica ativa, hepatite granulomatosa, colestase, necrose centrolobular, hepatite crônica persistente, cirrose biliar primária, esteatose e toxicidade causada por drogas.<sup>106</sup>

A hepatite autoimune tem semelhanças clínicas e sorológicas com o LES. Biópsia hepática e análise do quadro clínico-sorológico devem ser usadas para o diagnóstico diferencial. A presença dos autoanticorpos antimúsculo liso e antimitocôndria, raros no LES, sugerem o diagnóstico de hepatite autoimune. Ohira *et al.* identificaram alta prevalência de anticorpos anti-P-ribossomal em indivíduos com hepatite associada ao LES (68,8%), quando comparados com indivíduos com hepatite autoimune (0%).<sup>107</sup>

A enteropatia perdedora de proteínas tem sido descrita em pacientes com LES e é caracterizada por edema e

hipoalbuminemia na ausência de nefrite. É mais comum em mulheres jovens, e diarreia pode estar presente em 50% dos casos. Biópsia da parede do intestino delgado demonstra depósitos de C3 na parede dos capilares, o que provoca aumento da permeabilidade capilar.<sup>108</sup>

## MANIFESTAÇÕES OCULARES

A ceratoconjuntivite seca é a manifestação ocular mais comum em pacientes com LES. Exsudatos algodonosos causados por vasculite retiniana são raramente vistos, bem como a esclerite e a uveíte anterior. A vasculite retiniana e/ou da coroide e a

**TABELA 24.11** Manifestações clínico-laboratoriais em 350 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG, 1985-2007 (dados não publicados)

Manifestações clínico-laboratoriais*	n**	n (%)
Artrite	350	228 (65,1)
Eritema malar	349	190 (54,4)
Fotossensibilidade	350	168 (48)
Lesão discoide	350	98 (28)
Úlcera oral	350	125 (35,7)
Serosite	348	106 (30,5)
Pleurite	348	85 (24,4)
Pericardite	348	56 (16,1)
Nefrite	347	191 (55)
Proteinúria	347	166 (47,8)
Cilindrúria	347	137 (39,5)
Neurológica	348	33 (9,5)
Psicose	348	20 (5,7)
Convulsão	348	18 (5,2)
Hematológica	347	284 (81,8)
Anemia hemolítica	347	48 (13,8)
Leucopenia ou linfopenia	347	266 (76,7)
Trombocitopenia	347	61 (17,5)
Imunológica	286	226 (79)
VDRL falso-positivo	320	22 (6,9)
Anticorpo anti-Sm	317	94 (29,7)
Anticorpo anti-DNA nativo	331	131 (39,6)
Anticorpo anticardiolipina	300	46 (15,3)
Anticoagulante lúpico	328	37 (11,3)
FAN	350	343 (98)

\*Segundo definições dos critérios de LES do Colégio Americano de Reumatologia de 1982/1997.

\*\*Número de pacientes analisados.



neurite óptica e retrobulbar, ambas graves e de mau prognóstico, podem ocorrer mediadas por imunocomplexos ou como parte da síndrome dos anticorpos antifosfolípidos. Grandes descolamentos retinianos serosos, atrofia óptica e perda visual súbita têm sido relatados. Medicamentos também podem causar alterações, como a degeneração macular provocada pelos anti-maláricos, além de glaucoma e catarata pelo corticoide.

Estudos histológicos revelam que a coroide pode apresentar-se infiltrada por leucócitos e que essa infiltração pode ser muito grave e causar destruição das camadas retinianas profundas. Oclusão das grandes arteríolas por espasmo e trombose também são descritos e ocorrem associados à vasculite. O sinal histológico patognomônico da retinopatia lúpica é a inflamação de pequenos vasos retinianos que são obliterados por material amorfo formando áreas de necrose fibrinoide e hialinização. Células inflamatórias não são vistas frequentemente, sugerindo que as lesões são causadas por depósitos locais de complexos imunes.<sup>109</sup>

### LÚPUS INDUZIDO POR MEDICAMENTOS

Um quadro sindrômico semelhante a lúpus pode aparecer em indivíduo sem história prévia sugestiva de LES (10%-20% dos casos), após uso ou contato com determinadas substâncias químicas que geram metabólitos ativos capazes de interferir com seu sistema imunológico. Vários mecanismos estão possivelmente envolvidos de forma complexa e incluem predisposição genética, *up regulation* da atividade das células T, redução da metilação do DNA e produção de vários metabólitos ativos dos fármacos capazes de formar ligações covalentes com o DNA. Os sintomas e sinais clínicos e as alterações laboratoriais cessam ou diminuem progressivamente após o contato do paciente com a substância ser interrompido. Nem sempre é possível caracterizar a associação definitiva entre a substância e a síndrome: algumas associações estão comprovadas, mas outras são questionáveis.<sup>110,111</sup>

O primeiro relato de lúpus induzido por medicamentos foi por sulfadiazina, em 1945. Hoje, mais de 100 medicamentos têm sido relacionados com o desencadeamento ou piora do LES. A incidência do lúpus induzido por drogas está estimada em 15 mil a 20 mil novos casos por ano nos Estados Unidos. Procainamida, hidralazina, sulfonamidas, isoniazida, beta-agonista e anticonvulsivantes estão frequentemente implicados. Outros fármacos considerados indutores do LES são: alopurinol, captopril, clorpromazina, clonidina, danazol, etosuximida, griseofulvina, lítio, lovastatina, meprenitoína, mesalazina, metildopa, minociclina, contraceptivos orais, ácido para-amino benzoico, penicilamina, penicilina, fenotiazina, fenilbutazona, piroxicam, practolol, primidona, propiltiouracil, quinidina, estreptomicina, sulfassalazina, tetraciclina, tiamazol, trimetadiona e valproato.<sup>110</sup>

Outras substâncias químicas suspeitas de precipitar LES ou síndromes lúpus-símile estão estruturalmente relacionadas com hidrazinas e aminas aromáticas. As hidrazinas são encontradas em inseticidas, herbicidas, conservantes, tintas, plásticos, borracha, alimentos e tabaco, enquanto as aminas aromáticas estão presentes em corantes e alimentos.<sup>110</sup> Além destes, mais recentemente, vários agentes terapêuticos da classe dos biológicos têm

se mostrado fatores causais.<sup>112,113</sup> Deve-se ainda ter em mente que o indivíduo com doença crônica usa medicamentos alternativos que podem potencialmente induzir o aparecimento de doenças autoimunes, incluindo o lúpus.<sup>111</sup>

Como critérios para auxiliar o diagnóstico de lúpus induzido por drogas, foram propostos:

- Presença de pelo menos um sintoma clínico de LES, além de pesquisa positiva para anticorpos antinucleares ou outro teste sorológico.
- Uso de uma medicação suspeita no período entre 3 semanas a 2 anos anteriores ao aparecimento dos sintomas sugestivos de lúpus.
- Rápida melhora do quadro clínico após descontinuação da medicação.
- Recorrência do quadro quando a medicação é reintroduzida.

Os pacientes com lúpus induzido por medicamentos, quando comparados com os pacientes com lúpus idiopático, apresentam menos manifestações renais, neuropsiquiátricas e cutâneas. Queixas pleuropulmonares são relativamente frequentes nas formas induzidas por procainamida. Mais de 90% dos pacientes com lúpus induzido por procainamida e hidralazina têm anticorpos anti-histonas e 20%-40% têm fator reumatoide positivo. O padrão do fator antinuclear (FAN) é usualmente homogêneo, refletindo a reatividade contra histonas. A maioria dos anticorpos anti-histona, nos casos de LES induzido por medicamentos, é de caráter temporário e desaparece poucos meses após o término do tratamento com a medicação indutora.<sup>110</sup>

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Não há um teste único que determina se uma pessoa tem lúpus, mas vários exames laboratoriais podem ajudar o médico a fazer o diagnóstico. Alguns testes são usados para monitorar a progressão da doença uma vez ela tenha sido diagnosticada.

Entre os achados laboratoriais gerais podemos observar anemia normocrômica normocítica relacionada com a doença crônica, anemia hemolítica com teste de Coombs positivo e reticulocitose, leucopenia, plaquetopenia, alterações do sedimento urinário como proteinúria, hematúria e cilindrúria, aumento das escórias renais. A velocidade de hemossedimentação está frequentemente elevada no LES, em especial nas fases agudas, e, apesar de inespecífica, é muito útil para acompanhar a atividade da doença, o mesmo acontecendo com a proteína C-reativa. O aumento da proteína C-reativa pode ocorrer também na presença de infecção. As análises da urina são muito importantes para determinar o envolvimento renal, tanto para o diagnóstico de LES quanto durante o acompanhamento. Deve-se efetuá-las com intervalos de tempo regulares, mesmo quando a doença pareça estar em remissão.

Autoanticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos ocorrem com surpreendente variedade no LES, e sua detecção tem significado não só para o diagnóstico como também para definir subgrupos de pacientes. Durante algum tempo, a determinação do anticorpo antinuclear, também chamado fator antinuclear (FAN), foi realizada por técnica de imunofluorescência indireta e teve como substrato para antígenos nucleares o



fígado de camundongo, com positividade de 90% para pacientes com LES. Atualmente, a utilização de células de linhagem humana provenientes da cultura de células de carcinoma de laringe (Hep-2) segue uma padronização mundial e é o substrato mais empregado para a detecção dos anticorpos antinucleares e citoplasmáticos, com positividade de 99%. Nos raros casos da doença com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSa.<sup>114</sup>

O teste é hoje conhecido como pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares (PAAC) e é um excelente exame de rastreamento de autoanticorpos que ao longo das últimas décadas foi tecnicamente modificado de forma a conferir sensibilidade progressivamente maior. Como consequência, passou a apresentar menor especificidade. Os 5 padrões básicos do FAN detectados em cortes de fígado de roedores (homogêneo, pontilhado, periférico, nucleolar e centromérico) deram lugar a mais de 20 padrões que podem ser identificados com o emprego das células Hep-2.<sup>115</sup> O teste fornece 3 tipos básicos de informação:

- Presença ou ausência de autoanticorpos.
- Concentração do autoanticorpo no soro, indicada pelo título, que representa a mais alta diluição do soro que ainda apresenta a reação positiva.
- Padrão da imunofluorescência, que sugere a presença de algumas especificidades de autoanticorpos.<sup>116</sup>

A alta positividade da técnica faz desse teste o mais sensível para o lúpus, porém não o mais específico, devido ao fato de os anticorpos poderem ser detectados em outras doenças autoimunes, infecciosas, ou mesmo em pessoas saudáveis, especialmente idosos. Um teste negativo para pesquisa de anticorpos antinucleares é forte evidência contra o diagnóstico de LES.<sup>117</sup>

Entretanto, no dia a dia do laboratório, o problema mais expressivo é a positividade do teste sem correlação clínica. Isso se deve em grande parte à utilização indiscriminada do exame como teste de triagem na população em geral e não em grupos selecionados de pacientes com clínica sugestiva de doença. Antes de interpretar um resultado, devemos considerar que 5% da população normal e até 13% da população > 50 anos pode ter um teste positivo em título baixo.<sup>118,119</sup>

Estes autoanticorpos têm sido descritos em pacientes em tratamento com infliximabe, etanercepte, minociclina e penicilamina. Além dos anticorpos, estes pacientes podem apresentar uma síndrome caracterizada por artrite/artalgias, vasculite cutânea e serosite, conhecida como lúpus induzido por drogas (medicamentos).

O teste do FAN pode ser complementado pela pesquisa de autoanticorpos específicos, muitos dos quais apresentam grande utilidade clínica. Assim, o anti-DNA nativo tem importância não só pela sua especificidade no LES, mas também devido ao fato de altos títulos representarem atividade de doença, principalmente renal. A presença do anticorpo anti-Sm indica especificidade para o LES, apesar de ser positivo em cerca de apenas 30% dos casos. O anti-Ro/SS-A também é encontrado no lúpus e na Síndrome de Sjögren, geralmente associado ao anti-La/SS-B. É detectado em cerca de 80% dos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo subagudo. O anti-Ro está relacionado com lúpus neonatal e bloqueio congênito em crianças nascidas de

mães com esse autoanticorpo, mesmo que estas não tenham nenhuma doença evidente.<sup>114</sup> Os anticorpos antiproteína P ribossomal são marcadores específicos de LES, ocorrendo em 10%-20% dos casos e, possivelmente, apresentando associação com manifestações neuropsiquiátricas da doença.<sup>120</sup>

Outros autoanticorpos também contribuíram para o diagnóstico e melhor compreensão da doença, como o anti-histona (lúpus induzido por medicamentos), o antinúcleo de célula em proliferação (PCNA), um raro marcador de LES (1%-5%), e o anti-Ku, encontrado em 10% de indivíduos afro-americanos com LES e em casos de esclerose sistêmica, dermatopolimiosite e síndromes de superposição.<sup>114</sup> Autoanticorpos contra RNA helicase A (RHA) são produzidos primariamente por indivíduos afro-americanos com LES e descritos como um novo marcador precoce da doença. Encontrados nos pacientes no 1º ano da doença.<sup>121</sup>

Os anticorpos antinucleossomo são marcadores específicos do LES, têm maior sensibilidade e aparecem mais precocemente que os anticorpos anti-DNA. Ademais, guardam correlação com a atividade de doença, especialmente com a nefrite (Tabela 24.12). O nucleossomo representa a menor unidade da cromatina, sendo constituído por um trecho de DNA nativo envolvendo um octâmero de moléculas de histonas. Aparentemente os anticorpos antinucleossomo correspondem aos anticorpos antigamente detectáveis pelo teste das células LE, com vantagens de maior sensibilidade e melhor padronização técnica. Diversos estudos da literatura evidenciam que a detecção de anticorpos antinucleossomo por ELISA confere uma sensibilidade de 60%-70% e uma especificidade de 86%-100% para o diagnóstico de LES.<sup>114,122</sup>

Outros anticorpos, os antifosfolípides, são autoanticorpos que interagem com fosfolípides associados a um cofator no endotélio vascular, provocando trombozes arteriais e venosas, plaquetopenia e abortos de repetição, além de insuficiência adrenal, pré-eclampsia, *livedo reticularis*, valvopatia, entre outras. Os grupos mais comuns de anticorpos antifosfolípides são o anticoagulante lúpico (LA) e os anticorpos anticardiolipina (aCL). O termo anticoagulante lúpico é uma designação duplamente incorreta, pois muitos indivíduos com anticoagulante lúpico não apresentam LES e, na quase totalidade dos casos, sua atividade anticoagulante somente é observada *in vitro*. Anticorpos anticardiolipina reagem com fosfolípides carregados negativamente, entre eles a cardiolipina. O diagnóstico laboratorial desses anticorpos é baseado na detecção realizada em imunoenaios e em testes funcionais de coagulação. Embora exista frequente concordância entre anticorpos anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina, ambos devem ser sempre realizados. Os anticorpos antifosfolípides podem ser encontrados em 1%-5%, dos indivíduos aparentemente normais, tanto o anticoagulante lúpico como a anticardiolipina. Em indivíduos com LES, a prevalência é muito mais alta, 15%-34% para o LA e 12%-30% para aCL, no entanto, menos da metade dos pacientes tem as manifestações clínicas da síndrome.<sup>114</sup>

Os níveis de complemento sérico (total, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>) estão geralmente reduzidos nas fases de atividade do LES, refletindo seu consumo na formação dos imunocomplexos, sendo que este fenômeno não é específico do LES. As flutuações nos níveis de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> são um bom teste tanto para o diagnóstico quanto



**TABELA 24.12** Correlação entre autoanticorpos e achados clínicos no lúpus eritematoso sistêmico<sup>114</sup>

Anticorpo	Frequência (%)	Padrão de imunofluorescência	Subgrupo
dsDNA	60–90	Nuclear homogêneo	Nefrite, anemia hemolítica, febre, atividade da doença
ssDNA	90	Nuclear homogêneo	Lúpus idiopático
Histonas	50–70	Nuclear homogêneo	Lúpus idiopático e lúpus induzido por medicamentos
Nucleossomo	70	Nuclear homogêneo	Diagnóstico do LES
Ro/SSA La/SSB	20–60 15–40	Nuclear pontilhado fino	Lúpus cutâneo subagudo, lúpus neonatal, síndrome seca, fotossensibilidade
Sm	10–30	Nuclear pontilhado grosso	Diagnóstico de LES
RNP	10–30	Nuclear pontilhado grosso	DMTC, LES benigno
U1RNP	10	Nuclear pontilhado grosso	Lúpus neonatal com bloqueio cardíaco congênito, fenômeno de Raynaud, miosite, linfadenomegalia
P ribossomal	10–15	Citoplasmático pontilhado fino denso	Alterações neuropsiquiátricas
Anti-PCNA	1–5	Nuclear homogêneo	Diagnóstico de LES
Anti-Ku	10	Nucleolar homogêneo/ Nuclear pontilhado grosso	LES, dermatopolimiosite, esclerose sistêmica

DMTC: doença mista do tecido conjuntivo; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

para o acompanhamento da atividade de doença. Entretanto, outras situações estão relacionadas com a diminuição do complemento, tais como deficiências congênitas de componentes do complemento e estados que provocam perda de proteína sérica, como a síndrome nefrótica.

O diagnóstico das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com LES é clínico, excluindo-se sempre causas como sepse, uremia e hipertensão grave. Anormalidades inespecíficas no líquido cerebrospinal, como o aumento do número de células e da concentração de proteínas e redução da glicose, podem estar presentes em 33% dos pacientes. Alterações ao eletroencefalograma são comuns, mas inespecíficas. A tomografia computadorizada cerebral e, principalmente, a ressonância nuclear magnética com gadolínio auxiliam na detecção do envolvimento do SNC e da medula espinal. Estudos comparando os 2 métodos em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas têm comprovado a superioridade da ressonância.<sup>114</sup>

A presença de depósitos de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) e/ou complemento na junção dermoepidérmica, dispostos linearmente na membrana basal, é uma alteração histológica em indivíduos com LES e recebe o nome de *lupus band test*. O exame pode ser feito em pele coletada de local com lesão ou sem lesão e em pele exposta ou não à luz solar. Cerca de 70% dos pacientes com variados tipos de lesão cutânea apresentam este teste positivo. Nos indivíduos com lúpus cutâneo crônico, este teste é negativo na pele sem lesão, entretanto, é positivo em 80% deles, quando realizado em pele com lesão.<sup>40,23</sup>

Até o presente momento existe ampla controvérsia sobre o valor diagnóstico e prognóstico do *lupus band test*; porém, se realizado em pele coletada de área sem lesão e totalmente protegida do sol, como regiões glúteas ou face interna da porção superior do braço, sua positividade com a presença de 3 ou mais classes de imunoglobulinas ou complemento teria alta especificidade para LES. O teste pode ser positivo em outras doenças: síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, dermatomiosite, esclerose sistêmica.<sup>39</sup>

## TRATAMENTO

O médico tem vários objetivos quando desenvolve um plano de tratamento para o paciente com LES: reduzir a atividade da doença (indução da remissão), prevenir as exacerbações, tratá-las quando ocorrem e diminuir os danos aos órgãos e sistemas, bem como as complicações da doença e do tratamento. Os medicamentos hoje disponíveis protegem os órgãos da agressão inflamatória provocada pelos desarranjos no sistema imunológico e induzem a remissão da doença, mas não impedem ou revertem a falha inicial do sistema. Na última década, a terapêutica existente, instituída mais precocemente, modificou substancialmente o prognóstico e a sobrevida dos pacientes. Mesmo assim, ocorrem casos fatais em que, apesar de todos os esforços e recursos, pouco se consegue modificar da evolução da doença.

A atividade da doença é avaliada usando-se uma combinação da história clínica, do exame físico, de testes funcionais específicos e de estudos sorológicos. Entretanto, nem todos os doentes com marcadores sorológicos positivos têm a doença ativa, e estes marcadores nem sempre predizem exacerbação da doença.

Existem vários Índices de Atividade de Doença (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM) desenvolvidos para uma monitorização mais acurada da atividade. O Systemic Lupus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>124</sup> é um índice global que mede a atividade da doença nos últimos 10 dias. Inclui 24 medidas objetivas de manifestações clínicas e laboratoriais. Considerado um índice reprodutível e de fácil utilização na prática clínica.

O British Isles Lupus Activity Gauge (BILAG) mensura alterações na gravidade de 86 indicadores de atividade do lúpus e gera um escore global de atividade em 8 sistemas baseado na intenção de tratamento do médico. Este índice foi proposto para ser mais sensível aos efeitos das intervenções terapêuticas do que o SLEDAI, pois o escore varia se o órgão está melhorando ou piorando. Não se mostrou adequado em séries de pacientes em estudos clínicos que analisam resposta terapêutica.<sup>80</sup>



Lesões irreversíveis ou dano causado pelo lúpus ou pelo tratamento podem ser avaliados de forma confiável pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) *Damage Index*. Avalia 12 sistemas e inclui comorbidades associadas ao lúpus e à toxicidade medicamentosa. Considerado confiável e reprodutível e que prediz prognóstico.<sup>125</sup>

## MEDIDAS GERAIS

Há medidas gerais tão importantes quanto o tratamento medicamentoso que, quando não são levadas em conta, podem contribuir para o insucesso na condução do caso. O paciente deve receber esclarecimentos sobre a doença:<sup>80,126</sup>

- O que é o lúpus e suas causas.
- A existência de vários tipos de evolução clínica com diferentes tratamentos e prognósticos.
- Sobre como o estresse, o repouso, os exercícios, o tipo de trabalho e lazer, a cirurgia, a gravidez e a exposição aos raios ultravioleta podem influir na evolução da doença.
- Quais são os sinais e sintomas de atividade da doença.
- Os mitos sobre contágio.
- As mudanças de atitude do paciente e de sua família diante da doença.
- A importância da prevenção da osteoporose com dieta e vitamina D.
- O controle da obesidade e da dislipidemia.
- Abolir o uso do fumo.
- Evitar o álcool.

A Tabela 24.13 apresenta um sumário destas medidas gerais.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade das manifestações. A terapia de pacientes com

**TABELA 24.13** Medidas gerais do tratamento do paciente com lúpus eritematoso sistêmico

- 1. Educação:** informar, ao paciente e aos familiares, o que é a doença, sua evolução, riscos e os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento. Recomenda-se a necessidade de cumprimento das medidas estabelecidas pelo médico.
- 2. Apoio psicológico:** transmitir otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida. O paciente, apesar da doença, deve ser capaz de levar sua vida social, profissional e afetiva de forma normal.
- 3. Atividade física:** repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença e medidas visando melhora do condicionamento físico (estimular atividade física regular).
- 4. Dieta:** não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar o desencadeamento ou evolução da doença. Recomenda-se a adoção de uma dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios.
- 5. Proteção:** contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta.
- 6. Evitar:** tabagismo, pois está implicado na patogenia da doença cardiovascular e exacerbação das lesões discoides.

comprometimento de múltiplos sistemas deverá ser orientada para o comprometimento mais grave. Quando houver manifestação que não responda a um medicamento, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos. Por exemplo, paciente com nefrite e lesões cutâneas pode necessitar de corticoide e imunossupressor para o tratamento da nefrite, associado ao uso de talidomida para o tratamento da lesão cutânea refratária.<sup>80,126</sup>

Independentemente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos como 4 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina ou 6 mg/kg/dia de sulfato de hidroxiclороquina é indicado com a finalidade de reduzir atividade da doença e tentar poupar o uso de corticoide.<sup>80,126</sup> A manutenção da medicação em pacientes controlados reduz a possibilidade de novo surto de atividade. Melhora do perfil lipídico, principalmente diminuição do colesterol LDL, melhora da glicemia e redução do risco de trombose são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos.<sup>127</sup> Além disso, os antimaláricos não aumentam risco de infecções, seu uso é seguro na gravidez, e há evidências de aumento da sobrevida em pacientes que os usam.<sup>128</sup> A toxicidade ocular é a principal preocupação, dose-dependente, e apesar de as lesões não serem frequentes, deve-se exigir uma revisão oftalmológica semestral (ver Capítulo 44).<sup>129</sup> Outros efeitos colaterais são náusea, diarreia, *rash*, prurido cutâneo, hiperpigmentação da pele, miopatia, cefaleia.<sup>80</sup>

Além dos antimaláricos, o corticoide é a classe de medicamentos mais utilizada no tratamento. A dose indicada varia de acordo com a gravidade da manifestação. Devido aos múltiplos efeitos colaterais, o corticoide deve ser utilizado na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, deve haver redução gradual da mesma. Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção < 7,5 mg/dia, está indicada a associação de outro medicamento para poupar corticoide. Entre esses, além dos antimaláricos já mencionados, indica-se a azatioprina, metotrexato (MTX) ou ciclosporina na manifestação cutânea, hematológica e na vasculite. É importante o diagnóstico diferencial entre atividade da doença e infecção, lembrando da possibilidade de coexistência de ambas, assim como da presença de comorbidades.<sup>126</sup>

## COMPROMETIMENTO CUTÂNEO

O tratamento vai depender do tipo e da extensão das lesões de pele e da gravidade das manifestações extracutâneas. Lembrar que nem toda lesão cutânea é específica do lúpus, podendo decorrer de complicações do tratamento ou de outras dermatoses concomitantes, requerendo condutas diagnósticas e terapêuticas diversas.

Considerando que a radiação ultravioleta B é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante das lesões cutâneas, protetores solares com FPS (fator de proteção solar) de 15 até 30 devem ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e reaplicados mais uma vez ao dia, em geral, no horário do almoço. O uso de bloqueadores solares de amplo espectro pode trazer benefício adicional pela capacidade de proteção contra a radiação ultravioleta A em algumas lesões cutâneas, como as lesões subagudas. Infelizmente, nenhum creme com protetor



solar bloqueia toda radiação ultravioleta e, portanto, os pacientes deverão ser orientados sobre a importância do uso de roupas, chapéus e sombrinhas, medidas de proteção tão importantes quanto os cremes com protetor solar.<sup>40,80,126</sup>

Nas lesões localizadas, está indicada terapia tópica com corticoide de baixa ou média potência na face e áreas de flexão. Em lesões mais hipertróficas, indica-se corticoide de alta potência associado ao ácido salicílico para obter efeito ceratolítico. Pode ser aplicado sob a forma oclusiva. Embora não haja estudos controlados, na prática clínica, os antimaláricos são indicados para o tratamento do comprometimento cutâneo, especialmente a lesão crônica, discoide.<sup>40,130</sup>

As lesões agudas geralmente respondem ao tratamento indicado para outras manifestações do LES, como corticoide e imunossupressores. O uso de antimaláricos isolados ou em combinação com a prednisona é eficaz para tratar a lesão do lúpus cutâneo subagudo.<sup>40</sup>

Em publicação de 1993, os autores sugeriram que o tabagismo poderia diminuir a eficácia da hidroxicloroquina e da cloroquina no tratamento do lúpus discoide, provavelmente por mudança no metabolismo dos medicamentos, associado à indução do citocromo P450 por constituintes do cigarro. Entretanto, mais recentemente, estes dados não foram confirmados.<sup>131</sup>

Nos casos em que persistirem lesões cutâneas ativas, refratárias ao esquema terapêutico anterior, a escolha do tratamento deve ser baseada nas características do paciente, como a existência ou não de contraindicações ao uso de determinada medicação ou o tipo de lesão cutânea. A talidomida na dose de 100-200 mg/dia com redução progressiva mostrou-se eficaz em cerca de 75% dos pacientes, mas deve ser indicada somente para indivíduos do sexo masculino ou para mulheres sem qualquer risco de gravidez, na pós-menopausa ou com anticoncepção definitiva, pois tem efeito teratogênico. Sonolência e neuropatia periférica são efeitos colaterais da medicação.<sup>132</sup> Nos demais pacientes, pode-se associar MTX na dose de 10-20 mg/semana, azatioprina – 1 a 2 mg/kg/dia –, clofazimina 100 mg/dia – ou dapsona – 100 mg/dia –, indicada principalmente para casos de lúpus cutâneo bolhoso. Anemia hemolítica é o efeito colateral mais comum deste medicamento, entretanto, pode ocorrer toxicidade renal e hepática.<sup>126</sup> Estudos mais recentes têm demonstrado sucesso terapêutico com o micofenolato mofetil em lúpus cutâneo refratário.<sup>130,133</sup>

## COMPROMETIMENTO ARTICULAR

As artrites agudas, quando não acompanhadas de comprometimento sistêmico, podem ser tratadas com anti-inflamatórios não hormonais, desde que não sejam contraindicados. Caso não haja melhora, pode-se substituir ou associar prednisona em dose baixa. Nas artrites com evolução crônica ou com recidivas frequentes, está indicado o uso de antimalárico. Nos casos não responsivos ou em que os antimaláricos sejam contraindicados, pode-se associar MTX 15-25 mg/semana.<sup>126</sup> Carneiro e Sato relataram que o metotrexato foi superior ao placebo e particularmente eficaz em pacientes com artrite e *rash* em um estudo em que 37 pacientes foram avaliados por 6 meses.<sup>134</sup> Em situações de ausência de resposta ou intolerância, estão indicados micofenolato mofetil ou azatioprina.<sup>135</sup>

## COMPROMETIMENTO HEMATOLÓGICO

O tratamento de escolha da anemia hemolítica autoimune é feito com prednisona em dose alta (1 mg/kg/dia), por 4 a 6 semanas com posterior redução, ou muito alta (pulsoterapia venosa, 1 grama de metilprednisolona, 3 dias seguidos). Setenta e cinco por cento dos casos respondem satisfatoriamente a esta terapêutica. A pulsoterapia com metilprednisolona deve ser indicada para casos graves, em que se requer resposta mais rápida, e a manutenção é feita com prednisona por via oral em dose baixa. Nos casos refratários à corticoterapia, ou se forem necessárias altas doses de manutenção, pode-se associar imunossupressores, como a azatioprina, o micofenolato de mofetil, a ciclosporina ou o danazol.<sup>126</sup>

Em relação à leucopenia, o tratamento com prednisona deve ser instituído quando a contagem de leucócitos for < 2.000/mL. Em situações de grave neutropenia, pode ser prescrita pulsoterapia com metilprednisolona associada a fator-estimulador de colônia de granulócitos. As plaquetopenias leves, contagem > 50 mil, geralmente não requerem tratamento específico. A prednisona em dose alta é o tratamento de escolha para plaquetopenia sintomática. A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser utilizada para plaquetopenia grave, quando se requer resposta mais rápida, embora sua superioridade em relação ao uso de corticoide oral não tenha sido confirmada. Na falta de resposta aos corticoides, pode ser utilizado danazol, um esteroide androgênico com poucos efeitos virilizantes.<sup>136</sup> Ciclofosfamida, antimaláricos associados a prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclosporina têm mostrado alguma eficácia em pequeno número de casos com trombocitopenia refratária.<sup>137</sup>

Casos graves e refratários de anemia hemolítica autoimune e plaquetopenia podem se beneficiar do rituximabe. Imunoglobulina intravenosa mostrou ser eficaz em pacientes com anemia hemolítica autoimune e pode ser indicada em pacientes com contraindicação ou toxicidade a outras terapias. Pode ser indicada em associação com a infusão de plaquetas nas plaquetopenias graves, com risco de morte.<sup>126</sup> A efetividade da esplenectomia em trombocitopenia refratária a glicocorticoides é controversa e só deve ser indicada depois da falha de outras terapias medicamentosas.<sup>138</sup>

## COMPROMETIMENTO CARDIOPULMONAR

O envolvimento cardíaco geralmente apresenta boa resposta à corticoterapia, em doses moderadas, com exceção da miocardiite que, em alguns casos, pode ter resposta inadequada. A pericardiocentese está indicada nos raros casos de tamponamento cardíaco. A pleurite geralmente é responsiva a prednisona em doses moderadas. Nos casos de comprometimento parenquimatoso, principalmente na pneumonite aguda e na hemorragia pulmonar, está indicada a imunossupressão com corticoide e ciclofosfamida em pulsoterapia venosa.

O paciente deve ser orientado a controlar fatores de risco associados à doença coronária. A pressão arterial e o índice de massa corporal devem ser verificados rotineiramente durante as consultas. A dosagem da glicemia deve ser realizada regularmente e o perfil lipídico – dosagem do colesterol total e de suas frações, além da dosagem de triglicérides – deve ser realizada



pelo menos uma vez ao ano. Os antimaláricos têm efeito benéfico no controle da dislipidemia desses pacientes.<sup>139</sup>

Medidas que envolvam alteração dos hábitos de vida devem ser indicadas todas as vezes que os fatores de risco forem identificados. Apesar da ausência de consenso quanto aos objetivos do tratamento de cada fator de risco associado à doença cardiovascular, orientações têm sido propostas<sup>140</sup> e encontram-se na Tabela 24.14. Quanto ao tratamento da dislipidemia em pacientes com lúpus utilizando-se as estatinas, os dados na literatura ainda são controversos. Estudo realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG encontrou melhora da disfunção endotelial, alteração precoce na história natural da aterosclerose, após uso de atorvastatina 20 mg/dia durante 8 semanas.<sup>141</sup> Outros estudos não encontraram diferença em relação à progressão da espessura mediointimal e placa em carótidas, bem como no cálcio coronário, em pacientes em uso de diferentes estatinas por período de 1 a 3 anos.<sup>142,143</sup>

Recentemente um grupo polonês descreveu diminuição da progressão de cálcio coronário em 28 pacientes que utilizaram atorvastatina 40 mg/dia por 1 ano.<sup>144</sup> Apesar da controvérsia e devido à ausência de estudos com número significativo de pacientes e com avaliação de desfechos clínicos, recomenda-se a utilização de estatinas para controle da dislipidemia no lúpus.<sup>140</sup> Deve-se lembrar que tais orientações levam em consideração o alto risco de ocorrência de eventos vasculares a que indivíduos com LES estão submetidos.

### COMPROMETIMENTO NEUROPSIQUIÁTRICO

O tratamento das manifestações neuropsiquiátricas deverá ser dirigido ao quadro clínico apresentado. Medicamentos sintomáticos (anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos), corticoide, imunossupressores e anticoagulantes, isolados ou em combinação, participam da estratégia terapêutica. Situações como aterosclerose, hipertensão, uremia e infecção devem ser lembradas como possíveis causas de manifestação neurológica.<sup>80</sup> Embora não haja estudos terapêuticos controlados, podem ser tratadas com corticoide e/ou com imunossupressores, preferencialmente, com a ciclofosfamida endovenosa em pulsoterapia, em doses que variam de acordo com a gravidade. Nos casos de doenças cerebrovasculares, em decorrência de fenômenos tromboembólicos, muitas vezes relacionados com os anticorpos antifosfolípidos, o uso de anticoagulantes está indicado.<sup>126,145</sup>

Pacientes com desordens do humor e distúrbios cognitivos, como déficit de memória e de atenção, dificuldade no aprendizado e no raciocínio, dentre outros podem se beneficiar de doses baixas a moderadas de corticosteroide.<sup>80</sup>

Mononeuropatia e polineuropatia periférica, geralmente, respondem ao corticoide e/ou aos imunossupressores. Neuropatia craniana responde ao tratamento convencional com corticoide em altas doses. A mielite transversa deve ser tratada com pulsoterapia de metilprednisolona associada à ciclofosfamida endovenosa também em pulsoterapia. Outros imunossupressores, como a azatioprina e o MTX, não têm mostrado efeito similar ao da ciclofosfamida nestes casos.<sup>126</sup>

Os pacientes com comprometimento neurológico grave que não responderam à corticoterapia, ao uso de ciclofosfamida e/ou ao da anticoagulação (aqueles com trombose) podem se beneficiar da plasmáfereze ou imunoglobulina endovenosa, apesar de os resultados na literatura serem controversos.<sup>80,145</sup> O rituximabe (anti-CD-20) pode também ser uma opção para os casos refratários.<sup>146</sup>

### COMPROMETIMENTO RENAL

O tratamento da nefrite lúpica apresenta melhores resultados quando este é iniciado precocemente na evolução da doença. O atraso no início do tratamento devido a um quadro presumidamente leve, com hematúria leve e proteinúria subnefrótica, pode estar associado a fibrose tubulointersticial, glomeruloesclerose progressiva e pior resposta ao tratamento imunossupressor. Quando o diagnóstico é realizado rapidamente após o aparecimento de nefrite e o tratamento é iniciado prontamente, os resultados são melhores, independentemente da subclasse histológica.<sup>147</sup> Diversas condições clínicas são associadas a pior prognóstico da nefrite quando presentes na apresentação inicial do quadro, como aumento dos níveis séricos da creatinina, hipertensão arterial, proteinúria nefrótica, anemia com hematócrito < 26%, além da raça negra.<sup>147</sup> O tratamento ideal ainda não está definido, pois o índice de casos refratários e de recidivas é elevado usando-se o esquema atual.<sup>148</sup>

Os pacientes com nefrite lúpica que evoluem com remissão parcial apresentam maior risco de uma recidiva subsequente do que aqueles que evoluem com remissão completa. A porcentagem de pacientes que não conseguem atingir a remissão da nefrite em resposta ao tratamento imunossupressor é variável,

**TABELA 24.14** Resumo das orientações para controle ideal de fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico<sup>140</sup>

Fator de risco	Valor "ideal"	Medidas adicionais	Indicação
Pressão arterial	Pressão arterial: Sistólica < 130 mmHg Diastólica < 80 mmHg	Ácido acetilsalicílico	Doença vascular conhecida LES e pelo menos um outro fator de risco
Colesterol LDL	< 100 mg/dL	Inibidoras da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Presença de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca Hipertrofia ventricular esquerda Diabetes <i>mellitus</i>
Diabetes <i>mellitus</i>	Glicemia de jejum < 126 mg/dL Glicemia aleatória < 200 mg/dL		
Tabagismo	Interromper		Segunda droga no tratamento da hipertensão arterial, após o uso de hidroclorotiazida
Obesidade	Índice de massa corporal < 25 kg/m <sup>2</sup>		



dependendo em parte, dos critérios utilizados para definir a remissão. A definição de remissão completa da nefrite lúpica mais utilizada caracteriza-se por um sedimento urinário normal, nível sérico de creatinina  $\leq 1,4$  mg/dL e proteinúria em urina de 24 horas  $\leq 330$  mg. A remissão será parcial quando há uma redução de 50% da proteinúria ( $< 1,5$  g/dia) e a creatinina sérica mantiver-se estável.<sup>149</sup>

Recidiva da nefrite ocorre, principalmente, nos primeiros 5 anos após o tratamento de indução. A taxa média de recidiva, em geral, é de cerca de 8 em 100 pacientes por ano de acompanhamento, mas varia de acordo com o tratamento de manutenção e se uma remissão completa ou parcial foi obtida durante o tratamento de indução. Em relação especificamente aos pacientes com glomerulonefrite proliferativa que atingem a remissão com o tratamento, cerca de 50% evoluem com recidiva após redução ou interrupção da imunossupressão.<sup>150</sup>

A progressão da nefrite lúpica para doença renal terminal, como nas outras doenças renais crônicas, é causada, pelo menos parcialmente, pelos fatores não imunológicos, como a hipertensão intraglomerular. Além disso, a doença renal crônica está associada a aumento significativo da morbidade e da mortalidade da doença arterial coronária crônica. Consequentemente os pacientes devem ser tratados com esquema anti-hipertensivo agressivo e com estatinas. Aqueles com proteinúria devem ser tratados preferencialmente com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II, com o objetivo de manter a pressão arterial  $< 130$  mmHg/80 mmHg e proteinúria  $< 500$ -1.000 mg por dia ou redução de pelo menos 60% do valor basal. Os pacientes também devem ser orientados quanto à restrição ao uso de anti-inflamatórios não hormonais e outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.<sup>148</sup>

Para os pacientes com nefrite mesangial mínima e mesangial proliferativa, habitualmente não está indicado nenhum tratamento específico. Pacientes com nefrite focal leve evoluem para insuficiência renal avançada em 5 anos em  $< 5\%$  dos casos, portanto o tratamento imunossupressor específico geralmente não é necessário. Por outro lado, em casos de nefrite focal grave, principalmente se associada a áreas de necrose ou formação de crescentes, a incidência de morte por causa renal ou insuficiência renal avançada em 5 anos é estimada em 15%-25% dos casos. Nessas situações, está indicada terapêutica imunossupressora agressiva semelhante à descrita para a nefrite proliferativa difusa.<sup>151</sup>

O tratamento imunossupressor está indicado para pacientes com glomerulonefrite proliferativa focal e difusa grave e para aqueles com a forma membranosa que evoluem com síndrome nefrótica, com níveis séricos de creatinina aumentados e/ou com a doença proliferativa associada. Nestes casos, o tratamento da nefrite é composto das fases de indução e de manutenção.<sup>148,152</sup>

## TRATAMENTO DE INDUÇÃO

O período de indução varia de 3 meses a 1 ano, mas em média apresenta duração de cerca de 6 meses. Em pacientes com doença renal ativa grave evoluindo com insuficiência renal aguda e manifestações extrarrenais importantes, está indicado o tratamento inicial com metilprednisolona (500-1.000 mg por 3 dias) para induzir uma rápida melhora. Em pacientes com

função renal normal, recomenda-se o tratamento com prednisona 0,5-1 mg/kg/dia, por um período de 6-8 semanas, seguindo-se sua redução progressiva até 0,25 mg/kg/dia.

A orientação atual das diretrizes americana e europeia para o tratamento de indução da nefrite lúpica grave é a associação de corticosteroides com ciclofosfamida ou micofenolato mofetil. Diversos estudos prospectivos concluíram que a eficácia do micofenolato mofetil é pelo menos equivalente, mas não superior à da ciclofosfamida, com exceção em um subgrupo de pacientes negros e latinos, que apresentaram melhor resposta terapêutica com micofenolato mofetil.<sup>148,153</sup>

O tratamento dos pacientes com nefrite lúpica com corticosteroides mais ciclofosfamida comparado com monoterapia com corticosteroides reduziu significativamente o risco de evolução para insuficiência renal, não apresentou diferença na taxa de mortalidade e aumentou o risco de falência ovariana.<sup>154</sup> A ciclofosfamida está indicada por via oral ou endovenosa, esta última sob a forma de pulsos mensais durante cerca de 6 meses, na dose de 0,5-1 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Estudos realizados pelo NIH (National Institutes of Health) demonstraram que a probabilidade de se prevenir insuficiência renal em um período de 10-12 anos foi de 90% com a ciclofosfamida, 60% com a azatioprina e 20% com a prednisona.<sup>155</sup>

Em função da alta toxicidade da ciclofosfamida, alguns ensaios clínicos avaliaram a eficácia de esquemas de tratamento menos agressivos. O estudo Euro-Lupus, p. ex., comparou um esquema com menor duração e menor dose da ciclofosfamida (500 mg por via endovenosa a cada 2 semanas, total de 6 doses) com o esquema de maior duração e doses mais altas (0,5-1 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal durante 6 meses), seguido por tratamento de manutenção com azatioprina em pacientes europeus brancos com insuficiência renal leve a moderada (creatinina sérica média 1,15 mg/dL). Os 2 esquemas de tratamento mostraram resultados semelhantes em período médio de 41 meses. Entretanto, não sabemos a aplicabilidade destes resultados em populações diferentes. Apesar de não existir nenhum estudo clínico controlado, randomizado, os ensaios clínicos sugerem que negros e hispânicos não respondem tão bem quanto os brancos aos esquemas de tratamento de indução com ciclofosfamida com baixas doses. Diversos centros americanos, ao indicar o tratamento de indução com ciclofosfamida, definem o esquema baseado na ancestralidade. Em afro-americanos e hispânicos, indica-se o esquema com doses maiores e em brancos, o esquema Euro-Lupus.<sup>156</sup>

O micofenolato mofetil é uma alternativa a ciclofosfamida para tratamento inicial dos pacientes com nefrite lúpica proliferativa. Estudos não demonstraram diferenças entre ciclofosfamida e micofenolato mofetil em relação à mortalidade, à incidência de doença renal em estágio final e a recidivas durante o tratamento de indução. A frequência de infecções maiores foram semelhantes com ambos imunossupressores, mas os pacientes com micofenolato mofetil apresentaram menor frequência de insuficiência ovariana e alopecia. A dose inicial do micofenolato mofetil é de 500 mg 2 vezes ao dia, com aumento de 500 mg por semana até a dose máxima de 3 g/dia no período de 6 meses. Caso a remissão não seja alcançada em 6 meses, o paciente deve ser considerado resistente ao micofenolato mofetil e este substituído pela ciclofosfamida.<sup>157</sup>



Concluindo, até o momento os estudos inferiram que o tratamento de indução com micofenolato mofetil, quando comparado com a ciclofosfamida, apresenta eficácia semelhante e possivelmente menos efeitos colaterais. Entretanto, os ensaios com micofenolato mofetil apresentam diversas limitações, como curta duração do acompanhamento (6-12 meses), e não incluíram pacientes com a doença renal grave.

Estudo multicêntrico (LUNAR) avaliou a eficácia do rituximabe associado a corticosteroide e a micofenolato mofetil no tratamento de indução da nefrite lúpica proliferativa. A incidência de pacientes que entraram em remissão parcial ou completa foi numericamente maior com o rituximabe comparado com placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, até o momento não existem dados que sustentem a indicação do rituximabe como tratamento inicial da nefrite lúpica proliferativa.<sup>158</sup>

## TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Após o término do tratamento de indução, os pacientes devem receber, por um período prolongado, o tratamento de manutenção com imunossupressores menos tóxicos, com o objetivo de reduzir a frequência das recidivas.

Estudos evidenciaram que o tratamento de manutenção com micofenolato mofetil ou azatioprina é seguro e mais efetivo que o tratamento com ciclofosfamida endovenosa e que, possivelmente, o micofenolato está associado a menor número de recaídas. O tratamento de manutenção com ciclofosfamida está associado a maior frequência de infecções e amenorreia. O tratamento de manutenção com ciclosporina pode ser tão efetivo quanto com a azatioprina, mas é mais caro e apresenta maior risco de efeitos colaterais, como piora da função renal e hipertensão arterial. Recomenda-se que o tratamento de manutenção seja realizado por pelo menos 18 a 24 meses. Alguns especialistas sugerem que o tratamento de manutenção deverá ser mantido por no mínimo 3 anos nos casos graves.<sup>159</sup> O micofenolato mofetil deve ser priorizado para os pacientes que atingirem remissão após tratamento inicial com este imunossupressor. A dose de manutenção habitual é 1 g 2 vezes ao dia. Azatioprina deve ser o imunossupressor de escolha em mulheres em que a doença encontra-se em remissão e desejam engravidar. Neste contexto, a ciclosporina é uma alternativa se o paciente não tolerar a azatioprina.<sup>148</sup>

Dez a 20 por cento dos pacientes com nefrite lúpica apresentam a classe membranosa. Os pacientes devem receber o tratamento geral para síndrome nefrótica, como os inibidores da angiotensina, hipolipemiantes, diuréticos e, em pacientes selecionados, anticoagulação. O tratamento imunossupressor é geralmente indicado para os pacientes com 1 ou mais das seguintes manifestações: síndrome nefrótica grave persistente e sintomática, níveis séricos de creatinina aumentados e concomitância de lesões proliferativas na biópsia. Estes pacientes com associação de lesões membranosas e proliferativas deverão ser tratados com o mesmo esquema utilizado para a nefrite proliferativa focal e difusa.<sup>160</sup>

O tratamento imunossupressor da nefrite lúpica membranosa pura tem sido pouco estudado. O ensaio clínico randomizado da NIH, que incluiu 42 pacientes com nefrite membranosa

pura, comparou 3 esquemas de tratamento (monoterapia com prednisona, prednisona mais ciclofosfamida endovenosa e prednisona mais ciclosporina). Após 1 ano de acompanhamento, a taxa de remissão foi significativamente maior nos grupos que receberam ciclosporina ou ciclofosfamida comparada com prednisona isoladamente. Os pacientes que evoluíram com remissão da proteinúria foram acompanhados durante 10 anos. A frequência de recidivas após suspensão do tratamento foi significativamente menor e mais tardio no grupo de pacientes que receberam ciclofosfamida quando comparada com ciclosporina.<sup>161</sup>

Poucos estudos avaliaram diretamente o papel do micofenolato mofetil em pacientes com nefrite lúpica membranosa pura. As análises *post-hoc* de dados coletados de grandes ensaios randomizados geraram a hipótese de que o micofenolato mofetil pode ser tão eficaz quanto a ciclofosfamida endovenosa em induzir remissão, o que é semelhante aos resultados nos pacientes com nefrite proliferativa. A análise conjunta dos 2 ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da ciclofosfamida endovenosa comparada com micofenolato no tratamento da nefrite membranosa pura não encontrou diferença entre os grupos na taxa de remissão e em relação à segurança e à tolerância aos imunossupressores no período de acompanhamento de 24 semanas. Ambos os ensaios foram de curta duração e com casuística pequena. Concluindo, o papel do micofenolato mofetil no tratamento de pacientes com nefrite membranosa pura ainda não está claro.<sup>162</sup>

A abordagem dos pacientes considerados refratários varia de acordo com o imunossupressor indicado para o tratamento de indução e com a gravidade da doença. Em geral, os pacientes refratários à ciclofosfamida devem ser tratados com micofenolato mofetil, e os pacientes refratários ao micofenolato mofetil devem ser tratados com ciclofosfamida.<sup>153</sup> Os pacientes refratários aos 2 imunossupressores podem ser tratados com rituximabe, apesar de a eficácia a longo prazo e a toxicidade deste não terem sido completamente definidas ainda. Estudos observacionais com pequeno número de pacientes e relatos de casos demonstraram resultados favoráveis, mas limitados, do tratamento com rituximabe em pacientes refratários à ciclofosfamida ou à micofenolato mofetil. Os dados são mais limitados ainda para pacientes que não responderam aos 2 imunossupressores.<sup>163</sup>

A associação do tracolimo ao micofenolato mofetil pode ser eficaz em pacientes com nefrite lúpica refratária ao micofenolato mofetil. Porém esta associação foi avaliada em somente 2 estudos observacionais com casuística pequena.<sup>164,165</sup> O belimumabe ainda não foi estudado em pacientes com doença renal ativa porque estes pacientes foram excluídos dos ensaios fase II e III. Não deve ser indicado para o tratamento de pacientes com nefrite lúpica recidivante ou refratária até que os estudos avaliem a eficácia deste biológico nesta população.

## DOENÇA REFRATÁRIA E TERAPIAS EXPERIMENTAIS

Novas terapias biológicas trouxeram esperança em relação a terapêuticas mais eficazes e seguras para pacientes com LES. O rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra antígeno CD20 de linfócitos B, vem sendo usado em casos refratários, indicado para manifestações graves as mais variadas:



nefrite, artrite, manifestações hematológicas, cutâneas, cardíacas, neurológicas, serosite.<sup>166</sup> As células B também são importantes na fisiopatologia do LES. Além de produzirem imunoglobulinas, elas também podem agir como células apresentadoras de antígenos e secretar citocinas, perpetuando a inflamação. A identificação de marcadores específicos para as células B tem permitido a remoção seletiva de uma população específica dessas células.

O CD20 é uma fosfoproteína não glicosilada de 35 KD, exclusiva de membrana de células da linhagem B, expressa somente em células pré-B, células B imaturas, células B maduras *naive*, células B maduras de centros pré-germinativos, células B maduras de centros germinativos e células B de memória. O CD20 não é expresso em plasmócitos. O mecanismo por meio do qual o rituximabe leva à depleção de células CD20 positivas ainda não é totalmente conhecido. Estudos *in vitro* sugerem que rituximabe induz a lise de células de linfoma CD20 positivas por 3 possíveis mecanismos:<sup>167</sup>

- Citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpo.
- Citotoxicidade dependente de complemento.
- Ativação de sinais que levam a apoptose celular. A combinação de rituximabe, ciclofosfamida e doses elevadas de corticoide, como usado no tratamento do linfoma, promoveu bons resultados em estudos não controlados, observacionais.

O benefício clínico e a tolerância satisfatória do rituximabe na terapêutica do LES têm sido observados em alguns estudos abertos ou retrospectivos e na prática diária. As indicações são citopenias e nefrite lúpica refratárias a micofenolato mofetil e à ciclofosfamida e envolvimento articular ou cutâneo refratário à hidroxiclóricoquina e a imunossuppressores. Segundo análise de 136 pacientes com LES, dados do Registro Francês de Autoimunidade e Rituximabe (AIR), houve melhora das manifestações articulares (72%), cutâneas (70%), renais (74%) e hematológicas (88%). Infecções graves ocorreram em 12 pacientes (9%), especialmente nos 3 meses pós-infusão. Cinco pacientes morreram, sendo 3 por infecção grave e 2 por doença refratária.<sup>168</sup>

Não há consenso na literatura sobre o esquema de aplicação de rituximabe para pacientes com LES. Na maioria dos casos relatados, utilizou-se a dose de 375 mg/m<sup>2</sup> em intervalos semanais, por 4 vezes, e, em outros estudos, doses de 500 mg em intervalos quinzenais, com apenas 2 aplicações. Ainda não está estabelecido o intervalo em que será necessária a reaplicação da droga para um tratamento mais prolongado. Nas 2 séries de casos da literatura com tratamento mais prolongado, foram feitas aplicações de rituximabe em intervalos trimestrais. A dose de corticoide, assim como a do imunossupressor utilizado concomitantemente com o rituximabe nos diferentes estudos, também é variável. Níveis de IgG, IgM podem diminuir nos 6 a 12 meses após a aplicação do rituximabe, mas, geralmente, não caem além dos limites da normalidade. A IgA não se altera significativamente. Estes efeitos de depleção de células B parecem ter menor duração nos indivíduos com LES quando comparados com os pacientes com linfoma.<sup>169</sup>

O belimumabe é o primeiro medicamento para tratamento do lúpus aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 56 anos. Foi aprovado em março de 2011 para pacientes

com lúpus eritematoso ativo, apesar de estarem recebendo terapia padrão, incluindo corticosteroides, antimaláricos, imunossuppressores e anti-inflamatórios não hormonais. É um anticorpo monoclonal IgG recombinante totalmente humano contra o estimulador solúvel do Linfócito B (BLyS), que interfere com as vias de sinalização nas fases iniciais de desenvolvimento das células B e diminui a sobrevivência destas células autorreativas. O BLyS é um membro da superfamília de citocinas do TNF, que é secretado e expresso pelos monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos ativados. Ele atua na maturação e na diferenciação das células B. Existem 3 receptores para o BLyS, e o belimumabe inibe um deles, o *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI).<sup>170</sup>

A dose recomendada é de 10 mg/kg a cada 2 semanas, nas primeiras 3 doses, e subsequentemente, a cada 4 semanas. Dois estudos de fase III, randomizados, multicêntricos, controlados com placebo, com 1.684 pacientes, demonstraram eficácia e segurança do medicamento. O belimumabe foi geralmente bem tolerado, com taxas comparáveis de eventos adversos em geral, eventos adversos sérios e/ou graves, total de infecções, infecções sérias e/ou graves e descontinuação do tratamento em razão de eventos adversos entre os grupos de tratamento recebendo belimumabe associado ao tratamento-padrão e o grupo de tratamento recebendo placebo associado ao tratamento-padrão. Ainda não é indicado para pacientes com quadros graves, como nefrite e doença neurológica.<sup>171,172</sup>

À medida que se conhece melhor a patogênese do lúpus, outras intervenções biológicas estão em desenvolvimento ou em estudos clínicos. Novos alvos terapêuticos são as moléculas e citocinas de coestimulação, como as vias de sinalização do INF- $\gamma$ . Os compostos que bloqueiam as células B e compõem a classe de depletors das células B são: ocrelizumabe e SBI-087 contra células CD20+, epratuzumabe contra CD22+, atacicepte, LY2127399, A-623 contra receptores da superfamília do fator de necrose tumoral. Anticorpos monoclonais contra IFN alfa e gama e contra interleucinas (IL-6 e IL-10) estão sendo investigados. Futuros alvos são os *toll-like receptors*, fosfodiesterases, ligante do CD40 e receptores dos retinoides.<sup>173</sup>

A imunoglobulina endovenosa parece controlar algumas doenças autoimunes por diversos mecanismos de ação, incluindo modulação da liberação de citocinas, e interfere com ativação do complemento, clareamento dos imunocomplexos. Estudos controlados evidenciaram sua eficácia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Kawasaki, *miastenia gravis* e polineuropatia crônica desmielinizante.<sup>174</sup> No lúpus sistêmico, tem sido indicada para anemia hemolítica e trombocitopenia refratárias, além de várias outras manifestações graves. Todavia, a duração do tratamento ainda não foi estabelecida. Uma vantagem desta terapia seria imunossuprimir a atividade inflamatória sem aumentar o risco de infecções. Insuficiência renal aguda pode ser uma consequência da terapêutica. É segura na gestante e no neonato.<sup>175,176</sup>

O transplante autólogo de medula óssea é um procedimento complexo, caro e de risco. O mecanismo de ação proposto para esta terapêutica é que ela promove um período livre da influência das células T de memória, durante o qual poderá ocorrer a maturação de novos progenitores de linfócitos sem o recrutamento da atividade *anti-self*. Os resultados do Registro Europeu



de Transplante Autólogo de medula óssea para LES demonstraram sucesso na indução de remissão da atividade da doença em 29% de 28 pacientes, uma incidência de recidiva de  $56 \pm 11\%$ , e 5 mortes em 2 anos pós-transplante (3 por infecção, 1 por doença autoimune secundária e 1 por lúpus progressivo).<sup>178</sup>

Estudos adicionais comparativos deste procedimento com outras terapêuticas, com desenhos randomizados e controlados, são necessários antes da recomendação do transplante de células da medula óssea como terapia para os pacientes com LES.

## FERTILIDADE, GRAVIDEZ, ANTICONCEPÇÃO E REPOSIÇÃO HORMONAL

A fertilidade em indivíduos com lúpus sistêmico, em geral, é preservada. A gravidez, embora não contraindicada, deve ser planejada. Considerar a atividade e a gravidade da doença, além da toxicidade dos medicamentos em uso. O conceito de infertilidade é a incapacidade de concepção após 1 ano de relações sexuais regulares, sem proteção. Na população geral, a taxa de infertilidade feminina é de 9%; nos indivíduos com lúpus é cerca de 1%, mais do que o esperado em uma doença que ocorre em 1 a cada 2 mil mulheres. Além disso, a paridade é menor do que nas mulheres em geral, seja pelo comprometimento da função ovariana seja por complicações da gravidez (abortamento, pré-eclâmpsia).<sup>178,179</sup>

A gestação nas pacientes com LES deve ser considerada de alto risco, necessitando acompanhamento multidisciplinar, até o puerpério, devido à possibilidade de exacerbação da doença. Na gravidez, podem ocorrer eritemas palmar e facial, artralgias e elevação da VHS, dificultando o diagnóstico diferencial com a atividade inflamatória do lúpus. A presença do anti-DNA nativo e/ou elevação dos seus títulos e consumo do complemento podem auxiliar na diferenciação entre atividade de doença e pré-eclâmpsia.

A pesquisa dos anticorpos antifosfolípidos, anti-Ro/SS-A e anti-La/SSB é importante devido à possibilidade da ocorrência da síndrome antifosfolípide e do lúpus neonatal, respectivamente. Há maior incidência de retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, hipertensão induzida pela gravidez e diabetes. O aleitamento materno, se a prednisona em doses  $> 20$  mg/dia estiver sendo usada, pode determinar riscos para a criança, sendo recomendado um intervalo de 4 horas entre o uso da medicação e a amamentação. Quando inevitável o uso de imunossupressores, a opção é a azatioprina em baixas doses (100 mg/dia). O tratamento da atividade do LES será feito com corticoide na dose indicada segundo a manifestação, associado à hidroxicloroquina. Ciclofosfamida e MTX são contraindicados.<sup>178,179</sup>

Alterações menstruais são comuns nas pacientes com LES e podem variar desde o aumento do fluxo, associado a uso de anticoagulantes ou a plaquetopenia, até amenorreia temporária e menopausa precoce. Os principais fatores associados à falência ovariana são atividade do lúpus, anticorpos anticorpo lúteo, agentes citotóxicos usados no tratamento, grau de dano orgânico do lúpus, hipogonadismo associado a doença renal crônica, presença de anticorpos antifosfolípidos. Doses elevadas de corticosteroide podem alterar a regularidade menstrual, porém de forma reversível.<sup>178</sup>

A ciclofosfamida é o imunossupressor de escolha para tratamento de várias manifestações do lúpus e, por isso, é o fator mais comumente associado à insuficiência/falência ovariana. A frequência deste efeito colateral é variável nos diferentes estudos (11%-59%) e depende da dose acumulada usada, da idade da paciente, da forma de administração. Maior dose acumulada e maior duração do tratamento, maior idade da paciente e a ciclofosfamida oral quando comparada com pulsos venosos são fatores que determinam maior taxa de falência ovariana transitória ou permanente.<sup>180</sup> No homem com LES, diminuição do volume dos testículos (exame por US), uso da ciclofosfamida e do MTX interferem com a espermatogênese.<sup>178,181</sup>

Telles *et al.*, 2008, avaliaram 165 mulheres com lúpus, atendidas no ambulatório de Lúpus, Serviço de Reumatologia, do Hospital das Clínicas, UFMG. A média (desvio padrão [DP]) da idade de menopausa foi 40,9 (7,2) anos e de menopausa precoce foi de 34,3 (4,1) anos. Menopausa associou-se à idade, idade ao diagnóstico, tempo de doença, índice de dano e uso prévio de ciclofosfamida. A chance de as pacientes com menopausa terem usado ciclofosfamida durante a doença foi 1,9 vez maior que as mulheres sem menopausa (dados não publicados). Malheiro *et al.*, trabalhando no mesmo ambulatório, estudaram os marcadores de reserva ovariana (dosagem de hormônio antimülleriano e de hormônio folículo estimulante, contagem de folículos ovarianos) em 27 mulheres com lúpus sistêmico e compararam com 27 mulheres de um grupo controle. Identificaram que os marcadores de reserva ovariana foram semelhantes nos 2 grupos, que a reserva ovariana foi menor em pacientes com maiores doses acumuladas de ciclofosfamida e que estava reduzida em pacientes com maiores escores de dano orgânico (SLICC/ACR-DI).<sup>182</sup>

Estratégias para preservar a fertilidade nestes pacientes têm sido estudadas, como a terapia de indução da ovulação, a criopreservação de embriões ou oócitos (indução da ovulação) e a maturação de oócitos *in vivo*.<sup>183</sup>

A contracepção em mulheres com lúpus é um desafio. Os contraceptivos orais são raramente prescritos, por causa da preocupação com potenciais efeitos negativos do estrógeno nestas pacientes. O estudo multicêntrico, longitudinal, placebo-controlado, Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA), demonstrou que os contraceptivos orais não aumentam de maneira significativa o risco de exacerbação da atividade do lúpus em indivíduos com doença controlada, inativa, e que não apresentem anticorpos antifosfolípidos, trombose prévia, hipertensão arterial e tabagismo.<sup>184</sup> A anticoncepção pode ser feita com progesterona e métodos de barreira ou com associação de ambos. Os progestágenos podem ser utilizados uma vez que não induzem piora da doença.

Preocupação semelhante ocorre em relação à terapia de reposição hormonal (TRH) que poderia estar indicada para controle das ondas de calor e do ressecamento vaginal, além de ser um coadjuvante no tratamento da osteoporose induzida pelo corticoide e pela menopausa precoce, situações frequentes nestas pacientes. Estudos não identificaram reativação grave do lúpus com o uso de TRH em um período de acompanhamento de 1 ano<sup>24</sup> e de 2 anos.<sup>25</sup> Entretanto, houve um aparente aumento do número de episódios de trombose, e este risco aumentado pode superar os benefícios. Portanto, decisões sobre este assunto exigem muita cautela e mais informações de estudos controlados.



## VACINAÇÃO

Indivíduos com LES apresentam risco aumentado de infecção quando comparados com indivíduos normais. Este risco mais elevado está relacionado com as condições próprias da doença de base e também com a terapêutica imunossupressora habitualmente necessária para o controle da doença. Além disso, podem ocorrer suscetibilidades específicas, como, p. ex., asplenia funcional observada em alguns pacientes que resulta em maior risco de infecções causadas por bactérias encapsuladas, como pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae* tipo B. As vacinas contra o pneumococo e influenza são seguras e têm uma eficácia quase semelhante à da população geral. Entretanto, não devem ser administradas nos períodos de atividade da doença. As vacinas com vírus vivos (sarampo, caxumba, rubéola, bacilo Calmette-Guérin [BCG], catapora) não devem ser prescritas a pacientes com LES. Em relação ao vírus Influenza, os estudos disponíveis até o momento em adultos com LES não evidenciaram piora dos parâmetros clínicos ou laboratoriais de atividade da doença. Além disso, não há evidências que indiquem piora de atividade da doença desencadeada pela imunização. É considerada uma vacina segura e capaz de induzir uma resposta imunológica satisfatória, devendo, portanto, ser encorajada para os indivíduos com LES. A imunização contra a hepatite B está indicada apenas nos pacientes expostos ao risco de infecção.<sup>185,186</sup>

## LÚPUS NEONATAL

O lúpus neonatal é uma síndrome caracterizada por lesões cutâneas, bloqueio cardíaco congênito (BCC) e por outras manifestações menos frequentes, como plaquetopenia e alterações de enzimas hepáticas, que ocorrem em fetos e recém-nascidos de mães com anticorpos anti-Ro/SS-A e/ou anti-La/SS-B e, muito raramente, com anticorpos anti-U1 RNP. Estas mulheres podem ser assintomáticas ou ter diagnóstico de LES, síndrome de Sjögren ou de doença indiferenciada do tecido conjuntivo. Acredita-se que o dano fetal e neonatal seja causado pela passagem transplacentária de anticorpos maternos da classe IgG para a circulação fetal, com consequente lesão mediada por anticorpos.

A incidência estimada de BCC na população geral é de cerca de 1/20.000 nascimentos (0,005%). A incidência em filhos de pacientes com LES varia de 0,6% a 2,7%, enquanto em filhos de pacientes lúpicos com anticorpos anti-Ro/SS-A varia de 1,5%-25%, em média em torno de 7,2%.<sup>187</sup>

As lesões cutâneas são muito semelhantes às observadas no lúpus eritematoso subagudo e surgem entre 5 e 15 meses de vida em cerca de 50% dos pacientes. Apresentam-se, em áreas fotoexpostas, como máculas ou pápulas eritematosas anulares ou policíclicas e são transitórias. Regridem espontaneamente em geral até os 6 meses de idade, época em que os anticorpos maternos, transmitidos via transplacentária à criança, são metabolizados. Essas lesões cutâneas não deixam cicatrizes, mas, por vezes, as telangiectasias persistem por vários anos.<sup>188</sup>

O tratamento do lúpus neonatal depende do tipo de lesão. O quadro cutâneo habitualmente é tratado com corticoide tópico e prevenção à exposição à luz solar. Se as lesões forem

leves, não há necessidade de tratamento específico. Manifestações, como a trombocitopenia e a anemia hemolítica, podem ser tratadas com corticoide, na dependência de sua gravidade. No caso do BCC, para o tratamento do processo inflamatório no tecido fetal, recomenda-se o uso de corticoide não metabolizado pela 11-βhidroxiesteroidehidrogenase placentária, como a betametasona ou a dexametasona. Não há na literatura casos de reversão do BCC com o tratamento, mas há descrições de melhora de bloqueios incompletos e de miocardite. Segundo um estudo de Buyon *et al.*, a taxa de mortalidade de bebês com BCC variou de 15%-31%, e a maioria dos óbitos ocorreu no período neonatal, por insuficiência cardíaca congestiva ou síndrome de Stoke Adams, associada à miocardiopatia dilatada ou miocardite. Marca-passo cardíaco foi colocado em 20% a 93% de crianças com BCC, com predomínio no período neonatal.<sup>189</sup>

## NEOPLASIAS

Indivíduos com lúpus têm maior incidência de neoplasias hematológicas, especialmente o linfoma não Hodgkin. O prognóstico é semelhante ao dos indivíduos sem lúpus. Outras neoplasias, como câncer de pulmão, hepatobiliar e linfoma de Hodgkin, também têm incidência aumentada em doentes com lúpus.<sup>190</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vasudevan AR, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1229-46.
2. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. J Clin Epidemiol. 2002; 55:982-9.
3. Dutschmann LA. Lupus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos. Rev Soc Portuguesa Med Intern. 2006; 13(2):133-40.
4. Vilar MJP, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de lúpus sistêmico em Natal, RN-Brasil. Rev Bras Reumatol. 2003; 43(6):347-51.
5. Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1223-8.
6. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. Am J Med. 2006; 119:700-6.
7. Tikly M, Navarra SV. Lupus in developing world: Is it any different? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22:643-55.
8. Bernatsky R, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006; 54:2250-7.
9. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976; 60:221-5.
10. Rubin L, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: The bimodal pattern revisited. Q J Med. 1985; 55:87-98.
11. Appenzeller S, Costallat LTL. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Rev Bras Reumatol. 2004; 44(3):198-205.
12. Nossent J, Cikes N, Kiss E et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: Relation to disease activity and damage accrual. Lupus. 2007; 16:309-17.



13. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS et al. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: A cohort study. *Lupus*. 2008; 17:1042-8.
14. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009; 10:373.
15. Hunnangkul S, Nitsch D, Rhodes B et al. Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:1116.
16. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000696.
17. Kariuki SN, Kirou KA, Mac Dermott EJ et al. Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN- $\alpha$  in lupus patients in vivo. *J Immunol*. 2009; 182:34.
18. Yang Y, Chung EK, Wu YL et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): Low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007; 80:1037.
19. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18:462.
20. Steinberg AD. Insights into the basis of systemic lupus. *J Autoimmun*. 1995; 8:771.
21. Lehmann P, Hölzle E, Kind P et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22:181.
22. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3648.
23. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2100.
24. Buyon JP, Petri MA, Kim MY et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142:953.
25. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:3070.
26. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM et al. Sex hormones and SLE: Influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 305:67.
27. Hahn BH, Ebling F, Singh RR et al. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1051:433.
28. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349:1526.
29. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:1733.
30. Gerl V, Lischka A, Panne D et al. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1370.
31. Crispin JC, Tsokos GC. Pathogenesis of lupus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1289-94.
32. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.
33. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
34. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Paul R, Fortin PR et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2677-86.
35. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus, and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol*. 2009; 36:82-8.
36. Pipili C, Sfrtzeri A, Cholongitas E. Review article: deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med*. 2008; 19:482-7.
37. Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001; 28:761-5.
38. Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16:239-44.
39. Berbert ALCV, Mantese SAO. Lupus eritematoso cutâneo: Aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(2):119-31.
40. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Gomes MM, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *autoimmune Dis*. 2012; 2012:834291 doi:10.1155/2012/834291.
41. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982; 8(1):207-18.
42. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:144-8.
43. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008; 17:739-43.
44. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y et al. Concise report: two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2006; 45:851-4.
45. Fernández M, Alarcón GS, Apte M, Andrade RM, Vilá LM, Reveille JD. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:614-21.
46. Musio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 28:1-19.
47. Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y et al. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. *Clin Rheumatol*. 1998; 17:219-22.
48. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010; 19:557.
49. Seligman VA, Lum RF, Olson JL et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*. 2002; 112:726.
50. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30:1495.
51. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003; 12:619.
52. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titers and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:444.



53. Schur PH. IgG subclasses: A review. *Ann Allergy*. 1987; 58:89.
54. Kashgarian M. Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int*. 1994; 45:928.
55. McPherson RA, Ben-Ezra J. Basic Examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22. ed. Philadelphia: Saunders, 2012. p. 445-79.
56. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14:1.
57. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and non lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int*. 1983; 24:377.
58. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:241.
59. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis*. 1993; 21:374.
60. Lloyd W & Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60:208.
61. Yu F, Wu LH, Tan Y et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*. 2010; 77:820.
62. Descombes E, Droz D, Drouet L et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76:355.
63. Daugas E, Nochy D, Huong DL et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:42.
64. Keane MP, Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000; 55:159-66.
65. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*. 2005; 60:715-35.
66. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2000; 118:1083-90.
67. Gomes GHM, Santos YAM, Malheiro OB, Santos FPST, Pinto MRC, Lanna CCD. Hemorragia alveolar difusa no lúpus sistêmico: Adversário duro, não imbatível! *Rev Med Minas Gerais*. 2012; 22(2):235-8.
68. Kasparian A, Floros A, Gialafos E, Kanakis M, Tassiopoulos S, Kafasi N, Vaiopoulos G. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16:505-8.
69. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus – Do we need to know about it? *Lupus*. 2008; 17:274-7.
70. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: Report of four cases. *Rheumatol Int*. 2012; 32:1391-6. DOI 10.1007/s00296-011-1863-5.
71. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P et al. Cardiac involvement in systemic lúpus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14:683-6.
72. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM et al. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am J Mes*. 1980; 69:849-58.
73. Kakehasi AM, Castro JH, Xavier AJD, Moreira C, Lanna CCD, Carvalho MAP. Tamponamento cardíaco causado por pericardite estafilocócica no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2001; 41(1):48-52.
74. Brito FA, Tófani MLMC, Tófani FA, Kakehasi AM, Lanna CCD, Carvalho MAP. Libman-sacks endocarditis and oral anticoagulation. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82(4):381-3.
75. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement in antiphospholipid antibody syndrome. *Circulation*. 1996; 93:1579-87.
76. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA et al. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47:165-73.
77. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA et al. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lúpus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus*. 2008; 17:105-13.
78. Jarpa E, Babul M, Calderon J et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*. 2011; 20:58-66.
79. Vieira WP, Pinheiro MNA, Sampaio AXC, Callado CM, Vieira RMRA, Callado MRM. Análise de prevalência e evolução das manifestações neuropsiquiátricas moderadas e graves em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico internados no Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(3):141-50.
80. McCune WJ, Cagnoli PC, Gonzalez-Rivera T. Treatment of non-renal lupus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1307-16.
81. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599-608.
82. Appenzeller S, Kobayashi E, Costallat LTL, Zanardi VA, Ribeiro Neto JM, Damasceno BP et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with aseptic meningoencephalitis and connective tissue disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(1):45-51.
83. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992; 19:732-41.
84. Appenzeller S, Costallat LTL. Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia*. 2004; 24:1024-30.
85. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:810-8.
86. Appenzeller S, Fujisawa G, Costallat LTL. Cognitive disorders in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39:70-4.
87. Santos MC, Okuda EM, Ronchezel MV, Leon EP, Trindade VS, Bastos WA et al. Comprometimento da habilidade verbal no lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50(4):362-74.
88. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol*. 1997; 3:377-86.
89. Miguel EC, Rodrigues Pereira RM, De Bragança Pereira CA et al. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine*. 1994; 73:224-32.
90. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfa E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry*. 2007; 48:14-9.
91. Coín-Mejías MA, Peralta-Ramírez MI, Callejas-Rubio JL, Pérez-García M. Personality disorders and emotional variables in patients with lupus. *Salud Mental*. 2007; 30:19-24.
92. Liu CC, Ahearn JM. The search for lupus biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23:507-23.



93. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Okamoto T et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *W J Biol Psych*. 2010; 11:121-8.
94. Dias AFMP. Lúpus eritematoso sistêmico, depressão, ansiedade, estresse e fatores neurotróficos. Dissertação de Mestrado, 42 p. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
95. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005; 64:2102-27.
96. Kakehasi AM, Bomtempo CAS, Vassalo S, Pimenta RC, Carvalho MAP, Cardoso F. Movimentos involuntários anormais como primeira manifestação do lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(3A):609-12.
97. Bruyn GW, Padberg G. Chorea and systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol*. 1984; 23:278-90.
98. Peluso S, Antenora A, De Rosa A, Roca A, Maddaluno G, Morra VB, De Michele G. Antiphospholipid-Related Chorea. *Front Neurol*. 2012; 3:150.
99. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct Subtypes of Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3378-87. DOI 10.1002/art.24937.
100. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:120-4.
101. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1498-502.
102. Bonfa E, Golombeck SJ, Kaufman LD et al. Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. 1987; 31:265.
103. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Review: a review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1999; 38:917-32.
104. Schoshoe JT, Koch AE, Chang RW. Chronic lupus peritonitis with ascites: review of the literature with a case report. *Semin Arthritis Rheum*. 1988; 18:121-6.
105. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev*. 2006; 5:314-8.
106. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med*. 1980; 69:187-94.
107. Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y et al. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatol Res*. 2004; 28:137-9.
108. Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, Sueishi M, Takabayashi K, Koike T et al. Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50:178-81.
109. Davies JB, Prabakar KT. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19:512-8.
110. Joy MS, Dooley MA. Drug-induced lupus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1295-9.
111. Pretel M, Marquès L, España A. Lúpus eritematoso inducido por fármacos. *Acta Dermo-Sifiliográficas*. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.007>.
112. Vedovei CD, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNFα agents. *JDDG*. 2012; 10:889-97.
113. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-tumor necrosis factor-α induced systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012; 6:315-9.
114. Reeves WH, Li y, Zhuang H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1279-1288.
115. Dellavance A, Gabriel Jr A, Nuccitelli B et al. 3º Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49(2):89-109.
116. Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpo antinúcleo. *J Bras Patol Med Lab*. 2007; 43:157-68.
117. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002; 47(5):546-55.
118. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Develop Immunol*. 2012; 2012:494356. doi:10.1155/2012/494356
119. HA Mariz, El Sato, SH Barbosa, SH Rodrigues, A Dellavance, LEC Andrade. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(1):191-200.
120. Elkon KB, Bonfa E, Brot N. Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992; 18:377-90.
121. Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H et al. Autoantibodies to RNA helicase A: a new serologic marker of early lupus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:596-604.
122. Simon JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J, Sanchez-Guerrero J. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Rheumatology*. 2004; 43(2):220-4.
123. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2011; 7 27-32.
124. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29:288-91.
125. Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:363-9.
126. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48 (4):196-207.
127. Sachet JC, Borba EF, Bonfá E, Vinagre CGC, Silva VM, Maranhão RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. 2007; 16:273-8.
128. Alárcon GS, McGwin G, Bertoli AM et al. Effect of hidroxichloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1168-72.
129. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002; 109:1377-82.
130. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Review and Assessment of



- Treatment Benefits Based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine Criteria. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6(1):27-38.
131. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37:327-34.
  132. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005; 14:434-9.
  133. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM et al. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007; 156:1321-7.
  134. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999; 26:1275-9.
  135. Artifoni M, Puéchal X. How to treat refractory arthritis in lupus? *Joint Bone Spine*. 2012; 79(4):347-50.
  136. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the Treatment of systemic lupus erythematosus: A qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40:298-306.
  137. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I et al. Long-term effectiveness of danazol, corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12:52-7.
  138. You YN, Tefferi A, David M, Nagorney DM. Outcome of Splenectomy for Thrombocytopenia Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Surgery*. 2004; 240(2):286-92.
  139. Borba EF, Bonfa E. Long term beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001; 28:780-5.
  140. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – Proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology*. 2004; 43:7-12.
  141. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW et al. Atorvastatin improves endothelial-dependent vasodilatation in patients with systemic lupus erythematosus: An 8 weeks controlled trial. *Rheumatology*. 2007; 46:1560-5.
  142. Mok CC, Wong CK, To CH et al. Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2011; 63:875-83.
  143. Petri M, K AN, Post W. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:760-5.
  144. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H et al. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: A prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R117.
  145. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
  146. Tokunaga M, Saiko K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:470-5.
  147. Contreras G, Pardo V, Cely C et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005; 14:890.
  148. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:209.
  149. Chen YE, Korbet SM, Katz RS et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:46.
  150. Illei GG, Takada K, Parkin D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:995.
  151. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int*. 1987; 32:274.
  152. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64:797.
  153. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:1771.
  154. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD002922.
  155. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 1986; 30:769.
  156. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2121.
  157. Henderson LK, Masson P, Craig JC et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61:74.
  158. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:1215.
  159. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004; 350:971.
  160. Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: A clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:527.
  161. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:901.
  162. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77:152.
  163. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R83.
  164. Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS et al. Long-term outcomes – mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:3939.
  165. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus*. 2010; 19:935.
  166. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009; 18:767-76.
  167. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO et al. Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmun Rev*. 2009; 8:343-8.
  168. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B et al. Safety and Efficacy of Rituximab in Systemic Lupus



- Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8):2458-66. DOI: 10.1002/art.27541.
169. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:942-5.
  170. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(5):723-37.
  171. Kim SS, Kirou KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: An update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3(1):11-23.
  172. Furie R, Stohl W, Ginzler EM et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: A phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5):R109.
  173. Bezalel S, Asher I, Elbirt D, Stoege ZM. Novel biological treatments for systemic lupus erythematosus: Current and future modalities. *IMAJ.* 2012; 14:508-14.
  174. Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012; 42(2):247-55.
  175. Chandramouli NB, Rodgers GM. Prolonged immunoglobulin and platelet infusion for treatment of immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2000; 65:85-6.
  176. Wenderfer SW, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimm Dis.* 2012; Article ID 589359.
  177. Alchi B, Jayne D, Labopin M et al. EBMT Autoimmune Disease Working Party members. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus.* 2013; 22(3):245-53.
  178. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 2011; 50: 1551-228.
  179. Iozza I, Cianci S, Natale A et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenatal Med.* 2010; 4(4):67-73.
  180. Medeiros MMC, Silveira VAL, Menezes APT, Carvalho RC. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34:1561-8.
  181. Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, Okay TS, Cocuzza M, Soares PMF, Silva CAA. Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2008; 47:1692-7.
  182. Malheiro OB. Indicadores de reserva ovariana em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Dissertação de Mestrado, 78 p. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.
  183. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthr Res Ther.* 2011; 13:206.
  184. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353(24):2550-8.
  185. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1459-65.
  186. Luz KR, Souza DCC, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(2):106-13.
  187. Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in the pregnant patient and neonatal lupus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology.* 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 1335-8.
  188. Lee L A. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301:107-10.
  189. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrences rates obtained from a National Neonatal Lupus Registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1658-66.
  190. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1481-90.



# Esclerose sistêmica

João Francisco Marques Neto

Ana Paula Toledo Del Rio

Percival Degra Sampaio Barros

## CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Apesar de já relatada por Hipócrates como “doentes que mumificavam em vida”, foi apenas no século XVIII, que a esclerodermia passou a ser melhor caracterizada.

A denominação esclerodermia a partir do reconhecimento de que a manifestação cutânea iniciava o acometimento por uma doença generalizada, em 1945, foi substituída por esclerose sistêmica progressiva. Em 1988, junto com a proposição da atual classificação, foi sugerida a supressão do termo “progressiva”, pelo fato de a doença por vezes se estabilizar e também pela carga emocional com que essa expressão impactava os pacientes.

Trata-se de uma doença inflamatória crônica idiopática, do tecido conectivo, caracterizada pelo acometimento endotelial dos vasos, principalmente de pequeno e médio calibres, que evolui para uma endarterite proliferativa isquêmica. Esta isquemia progressiva leva a um distúrbio intrínseco do fibroblasto que resulta em progressiva cutâneo visceral, funcionalmente limitante. É doença pouco frequente, a incidência varia entre 27,6 e 44,3 casos/100 mil habitantes, de acordo com a população. A prevalência parece estar aumentando graças à melhora da sobrevida nas últimas décadas. Predomina no sexo feminino (3-8:1) e costuma manifestar-se entre a 3ª e a 6ª década de vida,<sup>1</sup> não existindo predileção por raça. Apresenta curso clínico mais agressivo em homens, nos quais costuma iniciar-se mais tardiamente. É pouco frequente em crianças e adolescentes, e sua gravidade está relacionada com o acometimento de órgãos internos.

## ETIOPATOGENIA

A esclerose sistêmica (ES) é doença poligênica complexa que se manifesta em indivíduos geneticamente predispostos com

exposição a fator ambiental ou precipitante.<sup>2</sup> Seu desenvolvimento depende da interação entre processos imunológicos, vasculares e fibróticos, modulados por endoteliócitos e fibroblastos, que, ativados, passam a ser as células efetoras da doença.

## MECANISMO VASCULAR

As alterações vasculares e das células endoteliais que regulam o tônus dos vasos parecem preceder as outras manifestações da ES. Dentre os mediadores desta regulação, destacam-se endotelinas, óxido nítrico, fatores constritores derivados do endotélio, mediadores neurais, humorais e inflamatórios, além da hipóxia e do estresse físico. A endotelina (ET-1) tem grande importância na patogênese da ES por se tratar do mais potente vasoconstritor endógeno, além de estimulador da fibrogênese. O óxido nítrico (NO) regula a ação vasoconstritora da ET-1 nos vasos normais. Um desequilíbrio na ação destas duas substâncias também contribui na patogênese da doença. Os ânions superóxido são liberados pelo endotélio e parecem neutralizar a ação do óxido nítrico, além de oxidar as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), o que é citotóxico às próprias células endoteliais.

Há estudos que demonstram, ainda, que os pacientes com ES têm uma deficiência nos precursores endoteliais circulantes, que apresentam inabilidade para proliferar e se diferenciar.<sup>3</sup> A presença de anticorpos, citocinas e proteases predis põem a uma citotoxicidade endotelial. Identifica-se também aumento da expressão de moléculas de adesão endoteliais e elevação de suas formas plasmáticas solúveis (E-selectina, molécula de adesão intracelular [ICAM-1], molécula de adesão das células vasculares [VCAM-1]). Estas interagem com células inflamatórias, como linfócitos T e B, neutrófilos, monócitos, *natural killer* (NK) e plaquetas, levando à adesão e à migração destas células para a matriz extracelular. Verifica-se correlação entre os níveis plasmáticos destas substâncias e a atividade da doença.<sup>4</sup>



## MECANISMO IMUNOLÓGICO

A ativação contínua de células endoteliais, aumentando a regulação de moléculas de adesão, a adesão leucocitária e sua migração para o meio extravascular, contribuem para a patogênese da ES. Além disso, agentes inflamatórios como histaminas, quininas, complemento, anticorpos, radicais livres, tromboxane, leucotrienos, LDL oxidados e células-T citotóxicas são possíveis mediadores imunológicos na ES.

As interações intercelulares devem estimular a produção e liberação de fatores de crescimento e de citocinas capazes de mediar a proliferação e ativação das células vasculares e do tecido conjuntivo, particularmente dos fibroblastos. Identificam-se como principais citocinas envolvidas na patogênese da ES: fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento insulina-like (IGF), fator básico de crescimento de fibroblasto (BFGF), interleucina 1, 4, 6, 8 e 17 (IL-1, 4, 6, 8 e 17), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), proteína quimiotática de monócitos 1 e 3, e fator de crescimento do tecido conjuntivo. Essas citocinas modulam a interação entre as células, a expressão de moléculas de adesão e a ação dos fibroblastos em resposta aos fatores de crescimento.<sup>5</sup>

## PROCESSO FIBROSANTE

Os fibroblastos são as células efectoras e as responsáveis pela fibrose na ES. Parece ocorrer uma seleção clonal de fibroblastos hipersecretores com apoptose diminuída, em função de ativação de oncogenes e proteínas antiapoptóticas. Fibroblastos com sobrevivência aumentada seriam responsáveis também pela produção de fibras colágenas tipo I e III e proteínas da matriz extracelular durante um período mais prolongado. Essa ocorrência é mais comum em tecidos com concentrações diminuídas de oxigênio. A hipóxia seria então um dos mecanismos ativadores do distúrbio intrínseco do fibroblasto, responsável pelas alterações qualitativas e de distribuição espacial alterada das fibras colágenas, resultando em um estado de fibrose cutâneo-visceral. Os fibroblastos também são submetidos a mediadores estimulatórios (fatores de crescimento e citocinas como IL-1, IL-6, PDGF e TGF- $\beta$ ). A interação dos fatores estimulatórios e inibitórios sobre os fibroblastos ainda não é bem compreendida.

## PAINEL DE AUTOANTICORPOS

Aproximadamente 95% dos pacientes esclerodérmicos apresentam algum autoanticorpo circulante: o fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em mais de 90% dos pacientes, antitopoisomerase I (antiScl 70) em 20% a 45%, anticentrômero em 12% a 44%, antifibrilarina (anti-U3-RNP), anti-RNapolimerase, antiPM-Scl, antifibrilina-1 (anti-U3-RNP) e anti-RNA I, II ou III em 20%.<sup>6</sup>

Apesar de não muito sensível, o anticorpo antiScl 70 é muito específico para a ES (98% a 100%) e está relacionado com o maior risco para doença intersticial pulmonar. Altos títulos também estão associados a envolvimento cutâneo extenso e à atividade de doença. Os anticorpos anticentrômero estão associados a envolvimento cutâneo limitado.

Estudos genéticos também têm contribuído para o entendimento da etiopatogenia da ES. Alguns envolvendo agregação familiar e irmãos gêmeos demonstraram que a recorrência da doença nos familiares de pacientes esclerodérmicos era de 1,6% em 3 coortes que tinham um risco populacional estimado em apenas 0,026%,<sup>7</sup> encontrando-se semelhança no perfil de autoanticorpos destes familiares. Os estudos com gêmeos também mostraram concordância na positividade dos anticorpos antinucleares (90% nos monozigóticos e 40% nos dizigóticos). Já a incidência da doença em ambos os monozigóticos foi baixa, aproximadamente 5%, e não maior em relação aos bivitelinos.<sup>8</sup> Embora a descrição em uma mesma família não seja frequente, identifica-se uma predisposição genética.

A relação entre a ES e os antígenos de histocompatibilidade permanece controversa. Não se conseguiu estabelecer associação entre o antígeno leucocitário humano (HLA) e as formas clínicas da ES. Porém, com relação aos autoanticorpos, pode-se observar uma fraca associação entre DR5 e antiScl 70 e entre DR1 e anticentrômero.

Os polimorfismos do HLA foram relacionados com a ES, com resultados reproduzíveis nas diferentes populações.<sup>9</sup> Dentre esses, os haplótipos do HLA-DR5/11 e DR3 foram escritos em brancos, e os do HLA-DR2 foram escritos em japoneses e em descendentes dos índios Choctaw. Encontrou-se uma frequência significativamente maior de HLA-DQA1\*0501 em pacientes masculinos brancos com a doença.<sup>10</sup>

Há, ainda, forte associação de haplótipos HLA a autoanticorpos específicos. O anticorpo antitopoisomerase está relacionado com os seguintes haplótipos: HLA-DRB1\*1104 e DPB1\*1310 em brancos, DQB1\*0301 e DPB1\*1301 em negros norte-americanos e haplótipos DR2 em japoneses (DRB1\*1502, DQB1\*0601 e DPB1\*090) e índios Choctaw (DRB1\*1602, DQB1\*0301, DPB1\*1301). Já o anticorpo anticentrômero se associa ao HLA-DQB1\*0501 e outros alelos DQB1 com aminoácidos não polares na posição 26.<sup>11</sup> Foi encontrada, também, relação dos haplótipos HLA-DRB1\*1302, DQB1\*0604/0605 com a presença de anti-U3-RNP, que é mais frequente em negros norte-americanos do sexo masculino, e dos haplótipos HLA-DRB1\*0301 com antiPM-Scl em pacientes quase que exclusivamente brancos. Finalmente, houve associação dos haplótipos HLA-DQB1\*0201 em pacientes com RNA polimerase I, II e III, o que não foi observado em outros estudos.<sup>12,3</sup> A expressão do autoanticorpo antiScl 70 é um forte preditor da pneumopatia intersticial e está associada à forma difusa e ao HLA-DPB1\*1301, HLA-DRB1\*1104<sup>11</sup> e HLA-DQB1\*0301.<sup>13</sup> Em estudo que comparou as diferentes etnias, o antiScl 70 se relacionou com o HLA-DRB1\*1101- \*1104 em brancos e negros, DRB1\*1502 em japoneses e DRB1\*1602 em índios Choctaw. No entanto, negros e japoneses desenvolveram doença pulmonar grave mais precocemente e apresentaram pior prognóstico em relação aos brancos.<sup>14</sup>

Ainda em relação ao HLA, a classe II e seus haplótipos DRB1\*01 e DQB1\*0501 estão relacionados com o anticorpo anticentrômero e com a presença de hipertensão arterial pulmonar.<sup>13</sup>

O microquimerismo fetal, persistência de células fetais em sangue e ou em tecido materno, deve ser também considerado na patogênese da ES. Sequências específicas do cromossomo Y foram encontradas mais frequentemente no DNA extraído do



sangue periférico e de pele de pacientes do sexo feminino com ES e comparado com amostras de controles normais. Isto pode sugerir que a gravidez de algum modo possa deflagrar ou contribuir para a modificação do padrão evolutivo da doença.<sup>15</sup> Entretanto a hipótese do microquimerismo fetal não é consensual.

Diversos fatores ambientais parecem estar envolvidos na gênese dos processos colagenogênicos na esclerodermia. Dentre estes fatores, destacam-se os solventes orgânicos (tolueno, benzeno, cloreto de polivinil e tricloroetileno, entre outros), a sílica (em mineradoras de carvão e pedreiras), o silicone (próteses mamárias) e o uso de fármacos (inibidores do apetite, L-triptofano e bleomicina).

Em 1980, o Colégio Americano de Reumatologia divulgou os critérios preliminares para o diagnóstico da ES.

- **Critério maior:** esclerodermia proximal (às metacarpofalanges).
- **Crítérios menores:** esclerodactilia, ulcerações de polpas digitais *ou* reabsorção de falanges distais; fibrose nas bases pulmonares.

Para o diagnóstico da ES é necessária a presença do critério maior ou, na sua ausência, de 2 critérios menores. Estes critérios mostraram uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 98%.

**TABELA 25.1** Fatores patogênicos na patogenia da ES

Patogenia da esclerose sistêmica	
↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações do sistema autoimune</li> <li>• Distúrbio intrínseco do endoteliócito</li> <li>• Microangiopatia</li> <li>• Endarterite proliferativa</li> <li>• Distúrbio intrínseco do fibroblasto: fibrose tecidual</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acometimento de víceras</li> <li>• Complicações funcionais</li> </ul>

**TABELA 25.2** Critérios diagnósticos propostos para a ES<sup>1</sup>

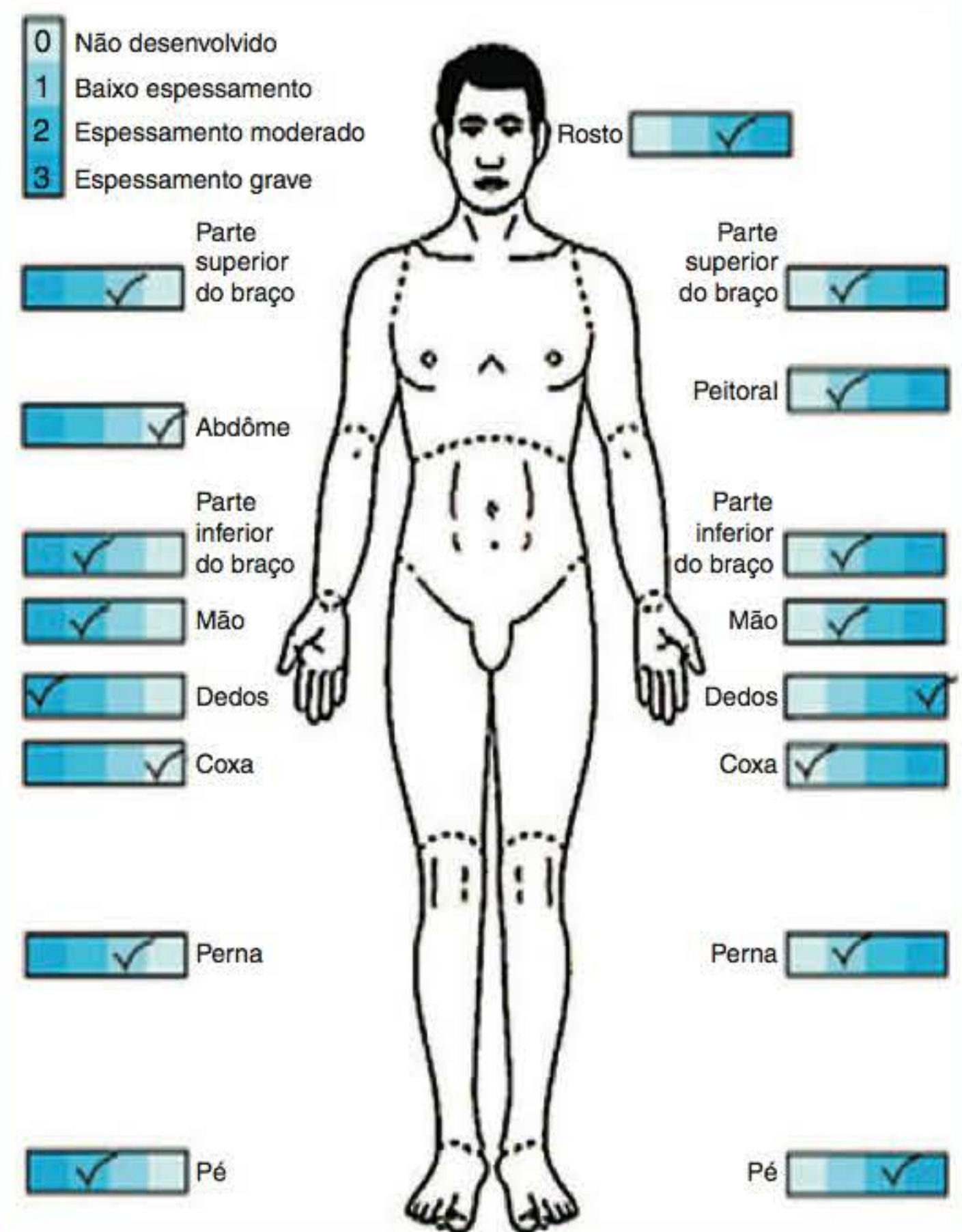

Esclerose sistêmica: diagnóstico
<p>Obrigatório utilizar os critérios do American College of Rheumatology (ACR)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Diagnóstico do acometimento órgão específico</p>
<p>Outros procedimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia de pele apenas em casos especiais para excluir estados esclerodermoides</li> <li>• Escore cutâneo de Rodnan: classificatório e para monitorização do tratamento</li> <li>• Capilaroscopia do leito ungueal: útil para definição do prognóstico no Fenômeno de Raynaud</li> </ul>

**TABELA 25.3** Critérios diagnósticos para a ES<sup>2</sup>

Critérios diagnósticos	
<b>Critério maior</b>	Escleroderma proximal
<b>Crítérios menores</b>	<p>Esclerodactilia</p> <p>Úlceras ou microcicatrices de polpas digitais</p> <p>Perda de substância de polpas digitais</p> <p>Fibrose intersticial pulmonar basilar bilateral</p>

Nota: é necessário um critério maior ou 2 menores. Sensibilidade 97% e especificidade 98%.

**TABELA 25.4** Principais procedimentos utilizados no diagnóstico da ES

Esclerose sistêmica: Procedimentos diagnósticos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore cutâneo de Rodnan Modificado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseado na verificação do pregueamento da pele em vários setores da superfície corporal</li> </ul> </li> </ul>	
	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capilaroscopia do leito ungueal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações capilares dos leitos ungueais (grandes alças capilares separadas por áreas de deleção vascular)</li> <li>• Padrões sugestivos para esclerose sistêmica, psoríase e dermatopolimiosites</li> </ul> </li> </ul>	
	

Em 1988, a ES passou a ser classificada, de acordo com a extensão do envolvimento cutâneo, nas formas clínicas limitada e difusa.<sup>16</sup>

A esclerose sistêmica limitada (ESl) apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos, além da face), ritmo lento de acometimento cutâneo, presença mais frequente de calcinose, incidência tardia de manifestações viscerais, podendo cursar com anticorpo anticentrômero.

A esclerose sistêmica difusa (ESd) cursa com envolvimento cutâneo generalizado, afetando tronco, face e membros, e apresentando tendência à rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardiosclerose e crise renal). Pode cursar com anticorpo antiScl 70 e anticorpo anti-RNA polimerase III.



**TABELA 25.5** Subtipos mais raros de esclerodermia

ESCLEROSE SISTÊMICA Outros subtipos além das formas difusa e limitada da ES
<b>Esclerose sistêmica sem esclerodermia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microangiopatia</li> <li>• esôfago</li> <li>• pulmão</li> <li>• HAP</li> </ul>
<b>Formas iatrogênicas ou induzidas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doença dos madeireiros do Canadá</li> <li>• Síndrome do óleo tóxico (Espanha)</li> </ul>
<b>Formas combinadas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença Mista do Tecido Conectivo</li> <li>• Síndrome de Overlap</li> </ul>

HAP: hipertensão em artéria pulmonar.

## QUADRO CLÍNICO

### PELE

O espessamento da pele representa o principal critério diagnóstico da ES, base de sua classificação em diferentes subgrupos.

Três fases de envolvimento cutâneo têm sido descritas na ES:

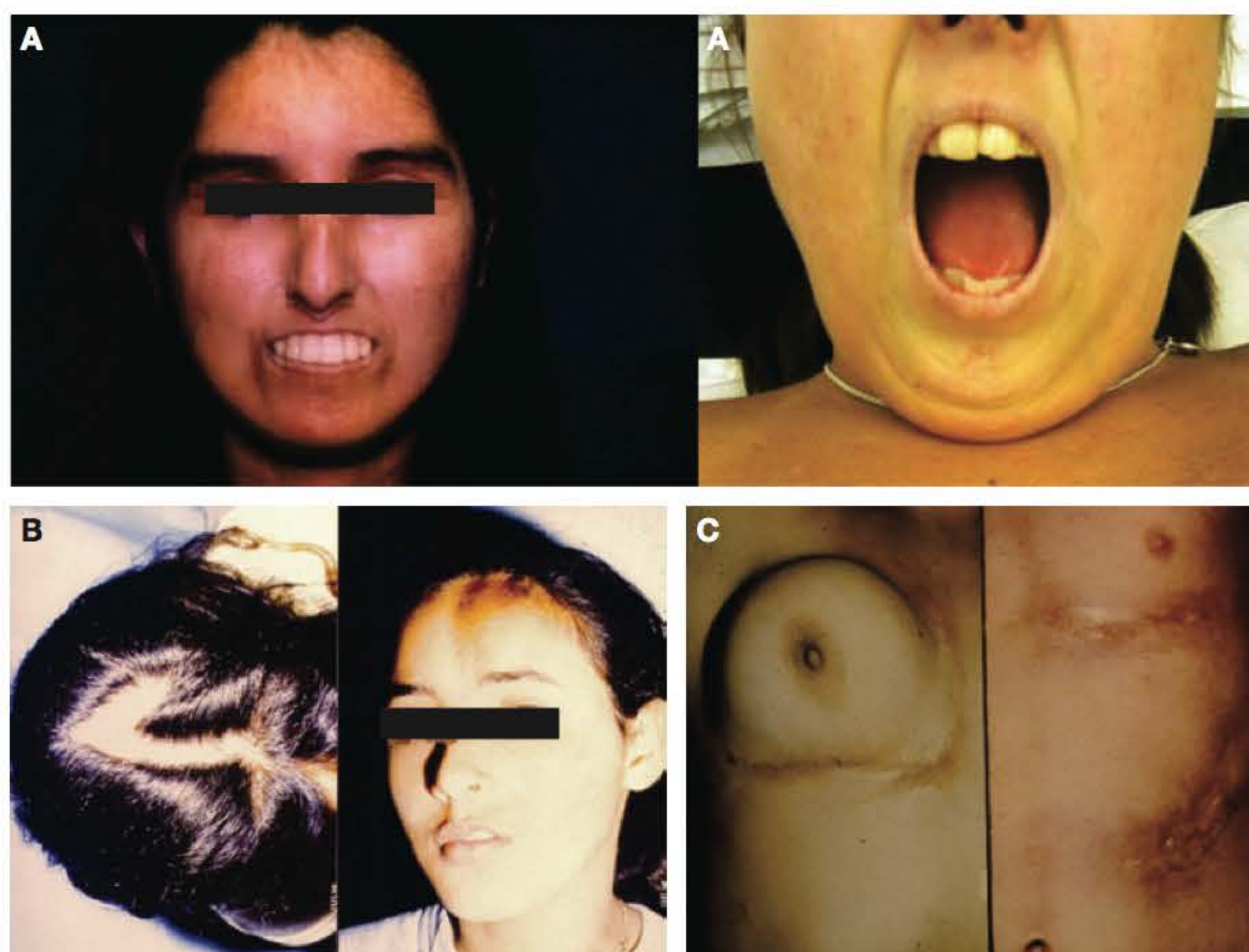
- 1) Fase edematosa:** edema difuso, depressível, inicialmente em mãos e pés, com progressão centrípeta; representa uma queixa inespecífica, que pode ocorrer na fase inicial de outras doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo.
- 2) Fase indurativa:** com a regressão do edema, começa a ocorrer endurecimento progressivo da pele, iniciando-se nas extremidades.

**TABELA 25.6** Manifestações cutâneas na ES

ESCLEROSE SISTÊMICA Alterações cutâneas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenômeno de Raynaud</li> <li>• Aderência da pele aos planos profundos</li> <li>• Diminuição da elasticidade cutânea: face, tronco e extremidades</li> <li>• Microstomia</li> <li>• Leucomelanoderma</li> <li>• Fibrose de tendões e anexos articulares</li> <li>• Acrosclerose</li> <li>• Garra esclerodérmica</li> <li>• Acrosteólise (reabsorção óssea neurovascular)</li> <li>• Alterações de capilares periungueais</li> <li>• Úlceras puntiformes digitais: <i>finger tips</i></li> <li>• Necrose de extremidades</li> <li>• Telangiectasias</li> <li>• Calcificações cutâneas</li> </ul>

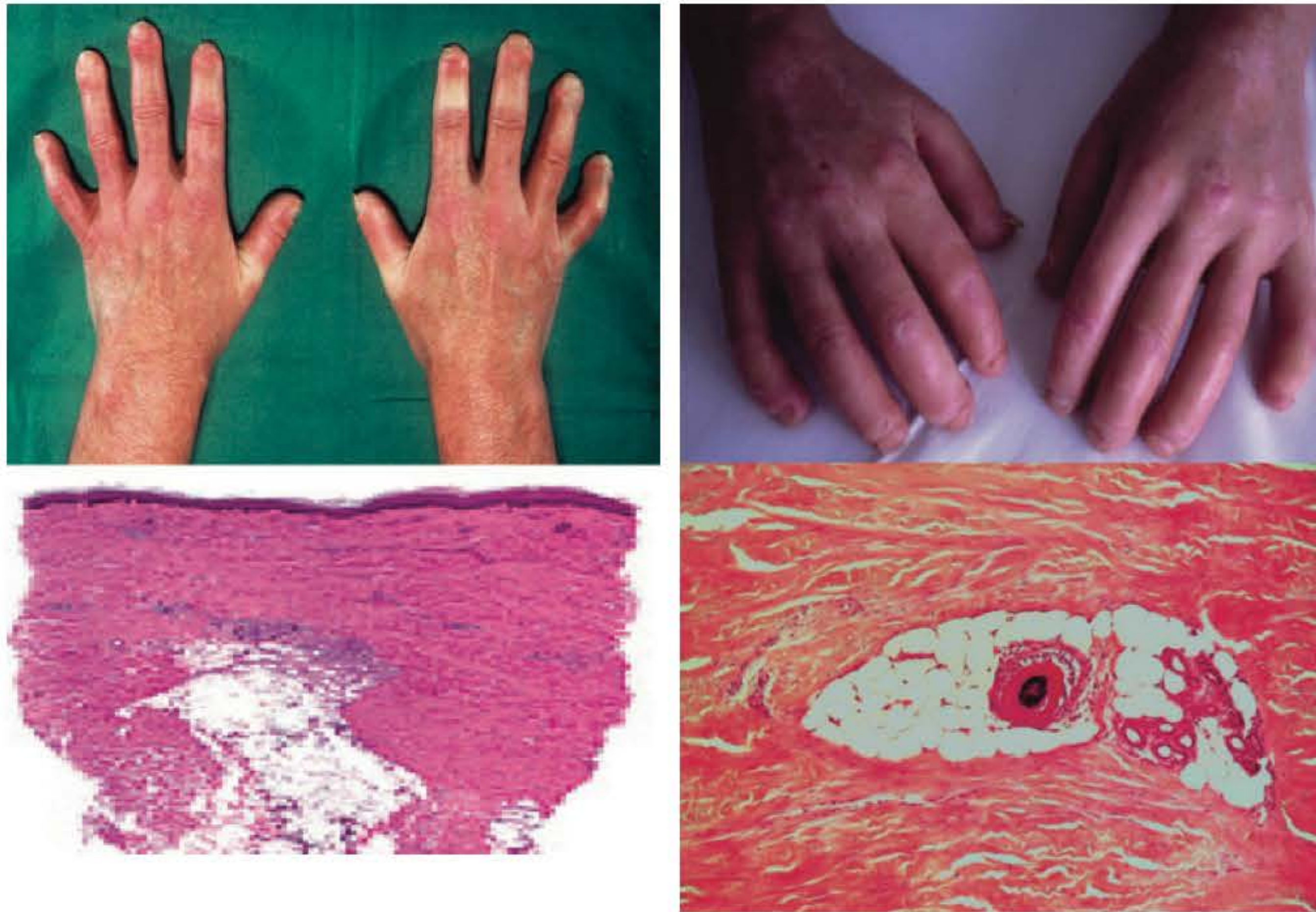
- 3) Fase atrófica:** espessamento cutâneo acentuado, levando a retrações tendíneas, evoluindo para contraturas em flexão; nas mãos, ocorre a garra esclerodérmica; na face, cursa com microstomia, afilamento do nariz, perda dos sulcos perilabiais e ausência de rugas. Nesta fase, ocorre o acometimento cutâneo típico da ES: pele espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível e não pregueável, com ausência progressiva de anexos.

O método atualmente mais utilizado para avaliação periódica da graduação do espessamento cutâneo nos pacientes esclerodérmicos é o *escore* cutâneo. O método de *escore* cutâneo mais utilizado atualmente é o método de Rodnan modificado, que avalia o espessamento da pele em 17 sítios anatômicos, gradados de 0 a 3, com *escore* máximo de 51.



**FIGURA 25.1** Formas de acometimento cutâneo na ES. **A.** Esclerose sistêmica: microstomia, telangiectasias e diminuição de marcas de expressão facial. **B.** Esclerose sistêmica: microstomia, telangiectasias e diminuição de marcas de expressão facial. **C.** Forma localizada: morféia em placas.





**FIGURA 25.2** Acometimento cutâneo: substrato histopatológico. Acroesclerose: fibrose do derma superficial e profundo com bainhas de colágeno em torno de vasos e anexos cutâneos. Reabsorção óssea concêntrica de falanges distais (acrosteólise).

A calcinose resulta do acúmulo de cristais de cálcio ou hidroxapatita em locais de uso excessivo ou trauma (cotovelos, joelhos) e naqueles afetados pelo fenômeno de Raynaud (FRy) (dedos das mãos); é mais frequente na forma clínica limitada, em pacientes com doença de longa duração e anticorpo anticentrômero. Telangiectasias são dilatações saculares de vasos sanguíneos superficiais, que colapsam à pressão digital; mais frequentes na forma clínica limitada, acometem face, lábios, língua, dedos das mãos e áreas periungueais. Várias anormalidades da pigmentação podem ocorrer na ES, destacando-se a leucomelanodermia, caracterizada por hiper e hipopigmentação em áreas de esclerose. Prurido intenso

tem sido descrito nos primeiros 2 anos da ES difusa, acometendo preferencialmente braços e antebraços, podendo levar à formação de extensas áreas de escoriação por coçadura, com tendência a ser autolimitado. Advém da degranulação de mastócitos da pele recém-acometida.

### VASCULAR

As alterações vasculares na ES caracterizam-se por uma microangiopatia obliterante em função de um espessamento progressivo da íntima – a endarterite proliferativa.



**FIGURA 25.3** Acometimento ósseo na ES. Acrosteólise: reabsorção concêntrica das falanges distais





**FIGURA 25.4** Microangiopatia de extremidades e úlceras digitais na ES. Isquemia digital: úlceras de polpa digital e nos relevos justarticulares.



**FIGURA 25.5** Lesão cutânea clássica da ES: leucomelanoderma. Áreas alternadas de despigmentação e hiperpigmentação. Quando pruriginosas representam atividade tissular da doença.

O FRy é a mais frequente manifestação vascular da ES, ocorrendo em 95% a 98% dos pacientes. A manifestação inicial da doença ocorre em cerca de 70% dos casos, podendo preceder o início da ES em mais de 2 décadas. Caracteriza-se por ser uma isquemia digital episódica provocada pelo frio ou pela emoção, sendo um fenômeno classicamente trifásico. A palidez reflete um vasoespasma, a cianose resulta da remoção do oxigênio do sangue venoso estático, e o rubor é causado pela hiperemia reativa que acompanha o retorno do fluxo sanguíneo. Com a progressão da doença, é comum o aparecimento de microulcerações isquêmicas de polpas digitais. Em alguns casos, particularmente nos meses frios, em pacientes com FRy intenso, pode ocorrer evolução para extensas e dolorosas úlceras isquêmicas.

## MUSCULOESQUELÉTICO

Poliartralgia de ritmo inflamatório, poliartrite e tenossinovites são manifestações clínicas frequentes no início da ES. Com a evolução da doença, contraturas em flexão, principalmente dos dedos das mãos, podem ocorrer; na etiologia destas contraturas, estão envolvidos espessamento cutâneo, encurtamentos tendíneos e alterações intra-articulares. A crepitação tendínea, comum na ES difusa, geralmente é fator de mau prognóstico, devido à sua frequente associação com os acometimentos renal e cardíaco. Reabsorção óssea das extremidades (acrosteólise) é

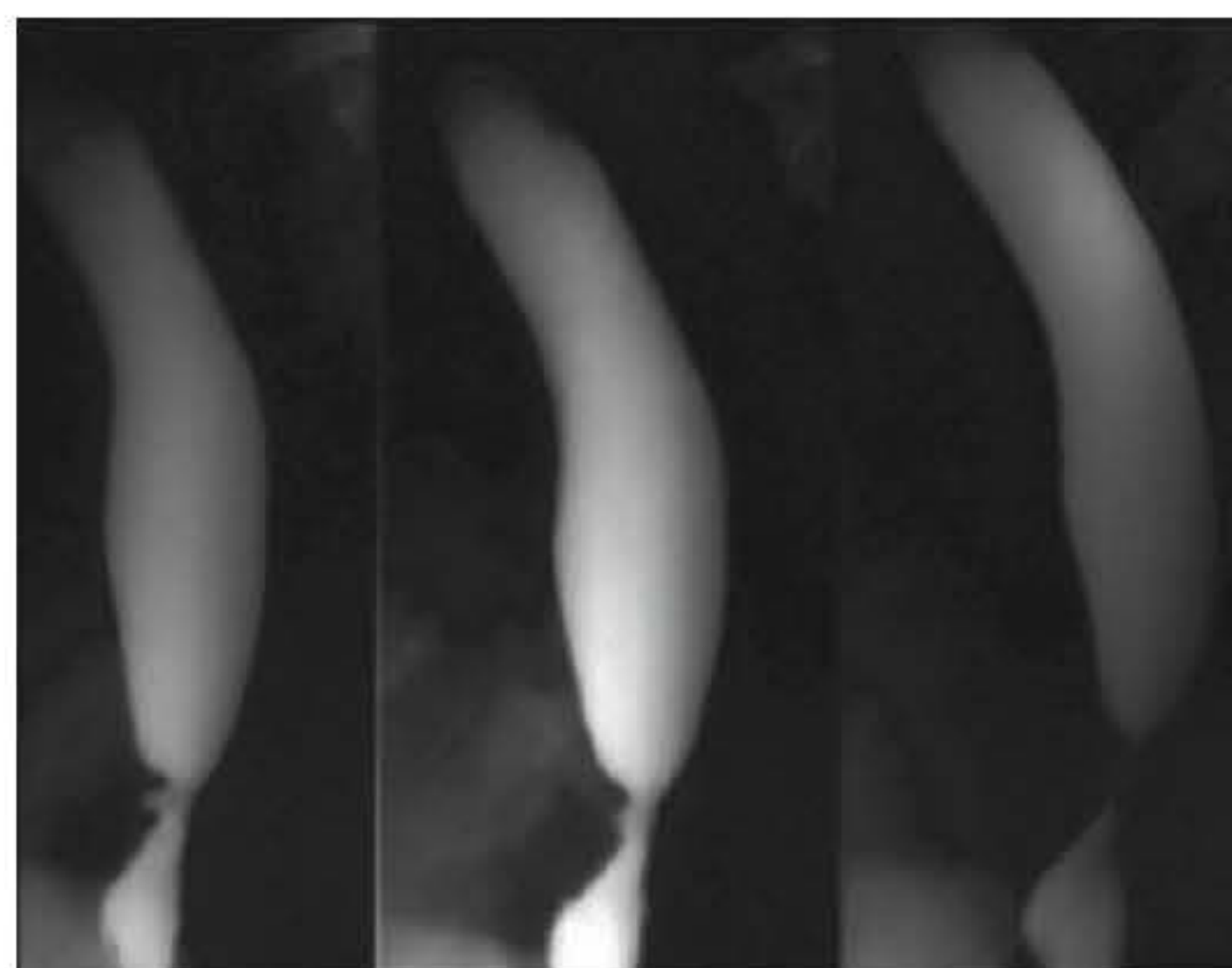
comum na ES. Pode ocorrer fraqueza e atrofia da musculatura esquelética, e, em presença de miosite inflamatória, sugere síndrome de superposição marcada pelo anticorpo antiPM-Scl.

## TRATO GASTROINTESTINAL

O acometimento do trato gastrointestinal é observado em mais de 90% dos pacientes com ES. O envolvimento esofágico é considerado a mais frequente manifestação visceral da ES, estando presente em cerca de 90% dos pacientes. Ocorre disfagia por acometimento da musculatura lisa nos terços médio e distal do esôfago.

A radiografia contrastada revela alterações em 60% a 80% dos casos, com hipoperistaltismo, ectasia esofágica, hérnia hiatal e esofagite de refluxo. A incoordenação da peristalse e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior agravam a esofagite por refluxo, facilitando a metaplasia Barrett e o risco de adenocarcinoma. O envolvimento gástrico na ES é pouco frequente, incidindo em 5% a 10% dos pacientes. As queixas clínicas são epigastralgia em queimação e lentidão na digestão (empachamento), devido a retardo no esvaziamento e dilatação gástrica.

O intestino delgado na ES pode estar acometido em até 40% dos pacientes, sendo sintomático em 10% a 25% dos casos. Clinicamente pode manifestar-se como síndrome de malabsorção, devido à dilatação e atonia intestinais, com consequente supercrescimento bacteriano, cursando com diarreia e podendo



**FIGURA 25.6** Ectasia esofágica e hérnia hiatal na ES.



evoluir para caquexia. Manifestações menos frequentes incluem a pseudo-obstrução intestinal (devido à atonia intestinal, levando à constipação e a dores abdominais intensas) e a pneumatose cística intestinal (que pode evoluir com pneumoperitônio). A radiografia contrastada (trânsito intestinal) revela dilatação e atonia duodenais (preferencialmente na 2ª e 3ª porções) e dilatação de alças jejunais com aproximação de válvulas coniventes (sinal do acordeão). O intestino grosso pode estar acometido em 10% a 50% dos casos. Geralmente assintomático, pode cursar com constipação intestinal, devido à lentidão da motilidade colônica. O enema opaco revela dilatação colônica segmentar ou generalizada e/ou pseudodivertículos (falsos divertículos de boca larga, formados devido à atrofia irregular da mucosa ao longo do bordo antimesentérico do cólon transverso e descendente). Complicação incapacitante e cada vez mais frequente é a incontinência anal, devido à incompetência do esfíncter.

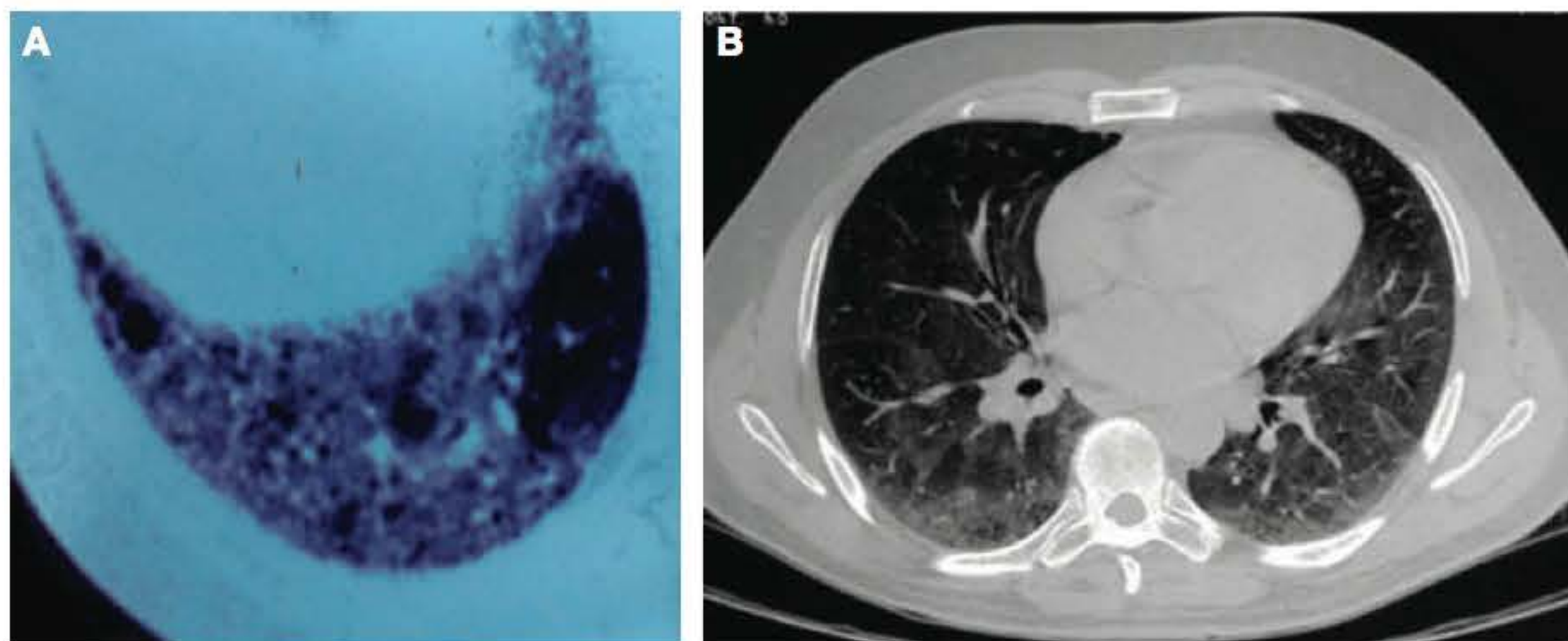
## PULMÕES

As manifestações atualmente responsáveis por maior mortalidade na ES são pneumopatia intersticial e hipertensão arterial pulmonar.<sup>18</sup> A pneumopatia intersticial é a forma de comprometimento pulmonar mais frequente com prevalência de 60% a 90%. É mais comum nos casos de ES com acometimento cutâneo difuso. Inicialmente, a maioria dos pacientes com fibrose intersticial é assintomática, evoluindo com dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e, eventualmente, dor pleurítica. Ao exame físico, observam-se estertores crepitantes principalmente em bases pulmonares. A tomografia computadorizada de alta resolução é o mais sensível exame a detectar o acometimento intersticial. As lesões geralmente são bilaterais e, dependendo da magnitude, há grande alteração da arquitetura pulmonar. Podemos encontrar finas opacificações reticulares subpleurais ou septais, imagens em vidro fosco, imagens em “favo de mel”, bronquiectasias de tração, nódulos e cistos. A espirometria cursa com padrão restritivo, e a capacidade vital forçada (CVF) é a principal variável a ser acompanhada nos exames evolutivos seriados dos pacientes. A difusão de monóxido de carbono (CO) é outro parâmetro que avalia perda volumétrica do pulmão. Valores inferiores a 50% indicam um mau prognóstico. O lavado broncoalveolar (LBA) costuma apresentar uma celularidade aumentada, à custa de macrófagos e granulócitos. Na análise histopatológica, o tipo mais comum é a pneumonia intersticial não específica, 78%.<sup>19</sup>

**TABELA 25.7** Acometimento pulmonar na ES

ESCLEROSE SISTÊMICA Acometimento pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença pulmonar intersticial</li> <li>• Hipertensão Pulmonar (ES)</li> <li>• Paquipleuriz</li> <li>• Fibrose pulmonar</li> <li>• Espessamento de trabéculas pulmonares</li> <li>• Endarterite proliferativa</li> <li>• Cor pulmonale</li> </ul>


A hipertensão arterial pulmonar (HAP), outra causa importante de mortalidade na ES, apresenta-se principalmente nos casos de ES com acometimento cutâneo limitado, com prevalência de 5% a 50%.<sup>20,24</sup> O paciente pode permanecer assintomático, até se estabelecer uma hipertensão pulmonar grave, evoluindo com dispneia rapidamente progressiva aos esforços e insuficiência cardíaca direita. O ecocardiograma bidimensional com *doppler* é realizado como método de *screening*, onde é estimada a pressão sistólica da artéria pulmonar. O diagnóstico é considerado quando a medida estimada da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP) é > 40 mmHg. Valores de PsAP entre 40 mmHg e 50 mmHg são considerados hipertensão pulmonar leve; entre 50 mmHg a 70 mmHg, moderada; e > 70 mmHg, grave. O cateterismo cardíaco de câmaras direitas é considerado o melhor método diagnóstico.<sup>22</sup> O diagnóstico é considerado quando a medida é ≥ a 25 mmHg no repouso.<sup>23</sup> A redução da difusão de CO, na ausência de pneumopatia restrição, sugere hipertensão pulmonar. Os índices de mortalidade são de 40% a 60% em 2 anos.<sup>24</sup>



**FIGURA 25.7** Tomografia computadorizada (*multislice*) de pulmão com áreas em vidro fosco e fibrose pulmonar na ES. **A.** TC *multislice*. **B.** Esclerose sistêmica: doença pulmonar intersticial recente – imagem “em-vidro-fosco” = doença alveolar em atividade.



Mais raramente pode haver doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia.

## CORAÇÃO

O envolvimento cardíaco é observado clinicamente em 5% a 20% dos pacientes esclerodérmicos. O acometimento cardíaco sintomático é fator de mau prognóstico na ES, com mortalidade de 60% em 2 anos e de 75% em 5 anos. Pode manifestar-se como pericardite, miocardite e arritmia cardíaca.

O acometimento pericárdico na ES é frequente achado de necrópsia. Derrame pericárdico pode ser observado em até 40% dos pacientes na ecocardiografia, sendo geralmente assintomático. Apenas 7% a 20% dos pacientes apresentam doença pericárdica sintomática, caracterizada por pericardite inflamatória aguda (febre, dispneia e dor torácica, causa de morte súbita) ou pericardite crônica (dispneia, dor torácica e cardiomegalia, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva), de mau prognóstico. O acometimento miocárdico pode evoluir para insuficiência cardíaca congestiva em cerca de 10% dos casos, geralmente em pacientes com ES difusa. O exame histopatológico revela áreas focais de fibrose e necrose em banda, associadas à hiperplasia intimal concêntrica de artérias coronárias intramurais. A cintilografia miocárdica tem revelado envolvimento miocárdico subclínico em grande número de pacientes, através de defeitos de perfusão induzidos pelo exercício e pelo frio.

Arritmias atriais e ventriculares aparecem em 5% a 10% dos eletrocardiogramas (ECG) convencionais; contudo, a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas revela distúrbios do ritmo e da condução cardíacas em até 62% dos pacientes.

## ACOMETIMENTO RENAL

A crise renal esclerodérmica foi, antes dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), a mais grave manifestação visceral da ES, podendo ocorrer em 20% a 25% dos pacientes com ES difusa, nos primeiros 5 anos de doença. Hipertensão arterial grave de início súbito acompanha-se de insuficiência renal rapidamente progressiva. Pode também cursar com hematuria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica. Os níveis plasmáticos de renina costumam estar bastante elevados. A arteriografia renal revela irregularidade e tortuosidades nas artérias interlobulares, borramento da junção córtico-medular, lentidão do fluxo de contraste e áreas focais de isquemia cortical. A cintilografia renal dinâmica com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) demonstra alterações na função glomerular e deficiência no acúmulo, concentração e eliminação do radiofármaco. A biópsia renal confirma a lesão vascular, mostrando hiperplasia concêntrica da camada íntima das artérias arqueadas e interlobulares e focos de fibrose glomerular e intersticial.

## SISTEMA NERVOSO

O envolvimento neurológico na ES é pouco frequente. Quanto às alterações do sistema nervoso central, são raros os casos de psicose ou arterite cerebral. Quanto ao sistema nervoso

periférico, pode ocorrer neuropatia periférica (5% a 15%), neuropatia trigeminal (5%) e mononeurite múltipla. As manifestações neurológicas podem ocorrer nas 2 formas clínicas da ES, tanto no início da doença quanto como manifestação tardia em pacientes com ES de longa duração.

## HISTÓRIA GINECOLÓGICA

Descrições de gestação têm sido pouco frequentes na ES, devido à baixa prevalência da doença e sua potencial gravidade. A análise das grandes séries da literatura, avaliando a ocorrência de gestações após o início da doença, revela aumento na incidência de bebês prematuros e de baixo peso no grupo com ES, porém sem evidenciar aumento do número de abortos e mortes perinatais. Um estudo enfocando a sexualidade nas pacientes esclerodérmicas demonstrou maior incidência de anormalidades do trato genital feminino (secura vaginal, dispareunia e ulcerações vaginais) e diminuição no número e intensidade de orgasmos, quando comparadas à população normal. Não se observa diferença significativa na idade de menopausa da mulher esclerodérmica em relação às mulheres normais. A gestação não deve ser contraindicada na mulher esclerodérmica quando esta se apresenta clinicamente compensada, sem manifestação visceral grave (pulmonar, cardíaca ou renal). Em casos de ES difusa nos primeiros 5 anos de doença, é aconselhável o uso de anticoncepção efetiva, pois é a fase onde podem se iniciar manifestações viscerais graves.

## ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS

A associação entre ES e neoplasias tem sido descrita desde o século XIX. As grandes séries da literatura têm mostrado uma frequência que varia entre 3% e 7%, com predominância do adenocarcinoma de esôfago (pacientes com esofagite de refluxo e esôfago de Barrett de longa duração), o carcinoma broncoalveolar (indivíduos com fibrose pulmonar intersticial de longa duração), as neoplasias linfoproliferativas (questionável associação com uso prévio de drogas imunossupressoras) e o adenocarcinoma mamário.

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

As alterações laboratoriais observadas na ES são geralmente inespecíficas e diretamente ligadas à intensidade do envolvimento visceral. As alterações hematológicas comumente se limitam a uma anemia leve, havendo também casos descritos de anemia hemolítica, pancitopenia e aplasia de medula. As provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS), mucoproteína e proteína C reativa, estão elevadas nas fases ativas da doença, notadamente na ES difusa.

A positividade do FAN, geralmente nos padrões pontilhado ou nucleolar, costuma ser superior a 90%. O anticorpo anticentrômero pode ser encontrado, em média, em 32% dos pacientes, apresentando correlação com ES limitada, calcinose, telangiectasias e baixa incidência de doença pulmonar restritiva. O anticorpo antiScl 70 está presente, em média, em 34% dos pacientes, associado ao acometimento cutâneo mais extenso, à crepitação tendínea, às contraturas articulares e à doença pulmonar restritiva.



Dentre os novos autoanticorpos na ES, citam-se as associações: anti-RNA polimerase III com ES difusa e espessamento cutâneo mais extenso, contraturas articulares e crise renal; anti-Th/To RNP com ES limitada e hipertensão e fibrose pulmonares; anti-U3-RNP com miosite, crepitação tendínea, envolvimento cardíaco e hipertensão pulmonar; antiPM-Scl com síndrome de superposição com polimiosite ou dermatomiosite.

## PROGNÓSTICO

A sobrevida média na ES é de 60%-70% em 5 anos e de 40% a 50% em 10 anos. Dentre os fatores de mau prognóstico (Tabela 25.8), destacam-se o sexo masculino, a cor negra, o acometimento cutâneo difuso e o acometimento visceral (notadamente fibrose pulmonar restritiva, hipertensão arterial pulmonar, miocardiosclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica). Acometimento visceral grave no seguimento de pacientes com ES difusa demonstrou que este costuma se iniciar nos primeiros 5 anos da doença, sendo 70%-80% nos rins, 60%-70% no coração e 50%-60% nos pulmões; após este período, o ritmo de acometimento visceral grave costuma diminuir de maneira substancial.

**TABELA 25.8** Fatores preditivos do prognóstico na ES

ESCLEROSE SISTÊMICA Fatores preditivos de mau prognóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença iniciada em pacientes mais jovens</li> <li>• Subtipo ESd</li> <li>• Negroides</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Acometimento cutâneo rapidamente progressivo</li> <li>• Anemia</li> <li>• Acometimento visceral: rim, coração e pulmão</li> <li>• Efusão pericárdica</li> <li>• Comprometimento de grandes vasos</li> <li>• Calcificações valvares e arteriais</li> <li>• Hipertensão pulmonar</li> <li>• Uso associado de corticosteroides</li> </ul>

## TRATAMENTO

1. O tratamento específico para as várias manifestações da ES continua inadequado. Seu avanço depende diretamente do progresso no entendimento da patogênese da doença, interação entre processos imunológicos, vasculares e fibróticos.
2. Recentemente, foram publicadas recomendações de tratamento do Scleroderma Trials and Research Group (EUS-TAR),<sup>1</sup> com base em revisão sistemática da literatura e opinião de especialistas, de acordo com as manifestações da doença. Estas serão abordadas a seguir, juntamente com a descrição de artigos complementares, de acordo com a manifestação clínica a ser tratada.

## TRATAMENTO DO FENÔMENO DE RAYNAUD

O Tratamento do Fenômeno de Raynaud (FRy) está presente em mais de 95% dos pacientes esclerodérmicos, e seu tratamento

consiste na adequação de hábitos de vida e no uso de drogas vasoativas. Entre as medidas não farmacológicas, evitar a exposição ao frio e a mudanças abruptas de temperatura, minimizar o estresse emocional, parar de fumar e evitar drogas simpaticomiméticas são fundamentais. No tratamento farmacológico, os bloqueadores de canais de cálcio (BCCa), especialmente os diidropiridínicos, devem ser considerados a primeira linha, pois mostraram-se eficazes em reduzir tanto a frequência quanto a intensidade dos ataques.<sup>2,3</sup> Além de seu efeito vasodilatador, os BCCa apresentam efeitos adicionais benéficos, como a inibição da ativação plaquetária.<sup>4</sup> Na Tabela 25.9 é fornecido um resumo das principais medicações utilizadas no tratamento do FRy e, a seguir, revisamos os grupos farmacológicos já estudados, assim como terapêuticas cirúrgicas possíveis.

**TABELA 25.9** Tratamentos preconizados no FRy associado à esclerodermia e seu grau de evidência

Alteração	Tratamento	Grau de evidência
Redução da frequência e intensidade do FRy <i>Recomendação:</i> BCCa diidropiridínicos devem ser considerados primeira linha no tratamento do FRy associado à esclerodermia. Iloprost e outros prostanoides endovenosos devem ser considerados para FRy intenso	Nifedipina Iloprost EV	A
Cicatrização de úlceras digitais <i>Recomendação:</i> prostanoides endovenosos devem ser considerados no tratamento de úlceras digitais ativas em pacientes com esclerodermia	Prostanoides EV (iloprost)	A
Prevenção de úlceras digitais <i>Recomendação:</i> Bosentan deve ser considerado em pacientes com múltiplas úlceras digitais após a falha de antagonista de cálcio e prostanoides	Bosentan	A

EV: endovenoso, FRy: Fenômeno de Raynaud.

## BCCA

Apesar dos BCCa diferirem quanto ao potencial vasodilatador, os BCCa diidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, felodipina, nisoldipina e isradipina) mostraram-se eficazes no tratamento do FRy.<sup>5-15</sup> Por outro lado, os BCCa não diidropiridínicos apresentam respostas ruins ou contraditórias. Enquanto o verapamil não apresentou melhora clínica, o diltiazem apresenta resultados conflitantes na literatura e, no último consenso da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), foi retirado das recomendações do tratamento do FRy associado a ES.<sup>16</sup> Muito embora seja um BCCa diidropiridínico, a nicardipina tem resultados inconsistentes no tratamento do FRy, de maneira semelhante ao diltiazem, e não é rotineiramente utilizada.<sup>17,18</sup>

Apesar da maioria dos estudos iniciais envolver BCCa de liberação rápida, as formulações de liberação prolongada são frequentemente utilizadas por apresentarem menor incidência de efeitos colaterais. Trabalhos recentes corroboram esta prática, assegurando a eficácia do uso da nifedipina de liberação lenta.<sup>5,19</sup> Cefaleia, tontura, *flushing*, taquicardia e edema, assim como um possível aumento no risco cardiovascular, estão associados ao



uso dos BCCa de liberação rápida. O edema gerado por essas medicações pode ter alívio com a combinação IECA.

Nifedipina e amlodipina são os BCCa preferidos, no entanto, quando não forem eficazes, pode-se substituí-los por qualquer um dos outros BCCa teoricamente eficazes no controle do FRy. Quando somente os BCCa não são suficientes para o controle, combinações de outras medicações podem ser feitas. O uso de nitroglicerina tópica a 2% mostrou-se eficaz em pequenas áreas, visto que seu efeito colateral é intenso e leva à descontinuidade do tratamento. Outra opção é a associação de inibidores da fosfodiesterase, como o sildenafil. A dose inicial é de 20 mg 2 vezes por dia, podendo ser elevado a 20 mg 3 vezes por dia. Não se deve associar o uso dos inibidores de fosfodiesterase com nitratos, inclusive os tópicos.

## OUTROS VASODILATADORES

Várias outras drogas vasodilatadoras já foram estudadas no manejo do FRy. No entanto, a maioria dos trabalhos tem metodologia ruim e pequenas amostras de pacientes, dificultando a análise dos resultados.<sup>20,21</sup>

Entre os vasodilatadores diretos, os nitratos já foram utilizados, nas formas de adesivos cutâneos, cremes ou géis. A eficácia dos nitratos tópicos e a duração do seu benefício, entretanto, não foram claramente determinadas, e muitos efeitos colaterais foram descritos.<sup>22</sup>

Os vasodilatadores indiretos, ao contrário, se mostraram mais eficazes no manejo do FRy associado à ES: inibidores de receptação da serotonina (como a fluoxetina), antagonistas de receptores de angiotensina e os IECA já foram estudados.<sup>23,24</sup> Esses estudos, no entanto, ainda apresentam resultados inconclusivos, com um trabalho mostrando eficácia do captopril no FRy primário, mas não no secundário à ES.<sup>24</sup>

Recentemente, um inibidor potente da endotelina-1, bosentan, indicado no tratamento da hipertensão pulmonar, mostrou-se eficaz na redução do aparecimento de úlceras digitais,<sup>25-27</sup> porém, não alterou a intensidade nem a frequência do FRy, tampouco acelerou a cicatrização das úlceras previamente existentes.<sup>28,29</sup> Por outro lado, os inibidores da 5-fosfodiesterase, como sildenafil, tadalafil e vardenafil, mostraram-se eficazes no FRy secundário, mas nem todos os estudos mostraram bons resultados.<sup>27,30-41</sup>

Por fim, a infusão endovenosa do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina mostrou-se eficaz em aumentar a circulação nas mãos e dedos dos pacientes com FRy, elevando a temperatura local e promovendo a cicatrização de úlceras; porém ainda é objeto de estudos.<sup>42</sup>

## AGENTES SIMPATOLÍTICOS

Agentes simpatolíticos podem ser úteis no tratamento agudo do FRy, mas seus efeitos diminuem a longo prazo e geralmente cursam com aparecimento de vários efeitos colaterais. Estudos controlados com prazosin mostraram eficácia em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e no FRy primário, entretanto, em pacientes com ES a eficácia parece ser significativamente menor.<sup>43,44</sup> Fentolamina intrarterial ou endovenosa e reserpina intrarterial foram utilizadas no tratamento da isquemia refratária, mas existem poucos estudos controlados para guiar essa terapêutica.<sup>45,46</sup>

## PROSTAGLANDINAS

A administração das prostaglandinas pode ser efetiva no FRy, pois algumas prostaglandinas são potentes vasodilatadores, inibem agregação plaquetária ou têm funções adicionais que podem melhorar a hiper-reatividade vascular.

Resultados variados já foram obtidos com o uso de prostaglandinas orais e seus análogos. Tanto o misoprostol (preparação oral de prostaglandina E1 [PGE1]) quanto o limaprost (análogo de PGE1) não apresentaram boa ação em pacientes com esclerodermia, apesar de o segundo ter aumentado a velocidade de circulação sanguínea digital em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo.<sup>47,48</sup> Beraprost, outro análogo de prostaciclina (PGI2), também foi ineficaz; no entanto, o cicaprost reduziu a intensidade do Raynaud em um estudo.<sup>49-53</sup>

Por outro lado, vários relatos de caso mostraram benefício do uso de PGE1 endovenosa no caso de úlceras refratárias, em infusões de 6 a 10 ng/kg por 72 h.<sup>54</sup> E formas mais estáveis de PGE1 (PGE1 alfa-ciclodextrina) reduziram a frequência de ataques em pacientes com ES limitada ou difusa, mas há necessidade de comprovar a eficácia com estudos controlados.<sup>55</sup>

O iloprost (análogo da prostaglandina I2) endovenoso, na dose de 0,5 a 2 ng/kg/min, durante 6 h em 5 dias consecutivos obteve redução da frequência (39%) e intensidade (35%) do FRy, mas a palição foi por curto espaço de tempo.<sup>56</sup> Quando utilizado cronicamente, com infusões de manutenção a cada 3 semanas, redução de úlceras digitais foi constatada em um estudo não controlado.<sup>57</sup> Quando comparado à nifedipina, o iloprost endovenoso se mostrou tão eficaz quanto.

A PGI2 também mostrou benefício na infusão endovenosa de 7,5 a 10 ng/kg/min por 5 horas em 3 dias consecutivos,<sup>58,59</sup> e a melhora em curto espaço de tempo foi similar ao iloprost. Um estudo randomizado com epoprostenol para hipertensão pulmonar mostrou melhora da incidência de úlceras digitais,<sup>60</sup> e melhora da isquemia digital e ulceração foi notada em pacientes em uso de treprostinil subcutâneo, mas poucos pacientes suportam os efeitos colaterais dessa medicação.<sup>61,62</sup>

## OUTROS RECURSOS

A pentoxifilina (inibidor de fosfodiesterase) foi associada à melhora do FRy, com aumento do fluxo sanguíneo digital, porém mais estudos são necessários para comprovar esse efeito.<sup>63</sup>

Alguns agentes antioxidantes são usados para tratamento do FRy. N-acetilcisteína reduziu a frequência e intensidade dos ataques de Raynaud, bem como melhorou úlceras digitais, em um estudo não controlado.<sup>64,65</sup> Probucol, um antioxidante sintético, *gingko biloba* e atorvastatina também melhoraram o FRy, com redução da frequência e intensidade dos ataques em comparação a grupo controle.<sup>66-69</sup>

## SIMPATECTOMIA

A simpatectomia é utilizada há décadas para tratamento do FRy. A simpatectomia temporária química pode ser aplicada através de infiltração anestésica local, regional ou nos respectivos gânglios simpáticos (cervicais e lombares). O uso da toxina botulínica também é estudada nos pacientes com FRy e ulceração



digital, e dados provenientes de relatos de caso e estudos abertos mostram melhora da isquemia e cicatrização das úlceras.<sup>70-72</sup>

A simpatectomia cirúrgica cervical parece eficaz para o tratamento de pacientes com FRy primário. Em pacientes com quadro secundário à ES, no entanto, a melhora decorrente do procedimento cirúrgico, tanto realizado com a técnica aberta clássica, como com a técnica endoscópica, é pequena, e possui curta duração.<sup>73-75</sup> A simpatectomia digital localizada é uma opção à simpatectomia proximal, mas ulcerações recorrentes e até amputação foram observadas frequentemente (18% e 14% respectivamente). No momento atual, este procedimento deve ser limitado a pacientes não responsivos ao tratamento clínico, com isquemia intensa que ameaça o dedo acometido.<sup>76,77</sup>

## FÁRMACOS ANTIFIBRÓTICOS

Em pacientes com esclerodermia localizada, a pele esclerótica mostrou melhora com terapêuticas à base de raios ultravioleta A.<sup>78-80</sup> Outras possíveis opções são corticoides tópicos de alta potência, calcipotriol, e destaque para o metotrexate.<sup>81-83</sup> Corticoides sistêmicos em altas doses não devem ser utilizados devido ao risco aumentado de favorecerem a ocorrência de crise renal esclerodérmica.<sup>84</sup>

Anticorpo monoclonal anti-TGF beta-1 humanizado, peptídeos ligantes de TGF beta-1 tópico, talidomida e anti-CD20 (rituximabe) são outras possibilidades terapêuticas que ainda estão sob investigação.<sup>85,86</sup>

Na ES, a utilização de metotrexate comprovadamente diminui a fibrose cutânea em casos iniciais da ES difusa, mas seus efeitos nos órgãos internos não foram estabelecidos (Tabela 25.10).<sup>1</sup> A ciclofosfamida também atua na fibrose cutânea e está indicada principalmente nos casos de ES difusa rapidamente progressiva, por via endovenosa, em pulsos mensais.<sup>87</sup> Apresenta bons resultados na diminuição do *escore* cutâneo, desde que utilizada precocemente. O micofenolato mofetil também mostrou eficácia, conquanto menor que a ciclofosfamida, na redução do *escore* modificado de Rodnan, em estudo retrospectivo, no 3º, 6º, 9º e 12º meses de acompanhamento.<sup>87-89</sup>

A penicilamina foi insistentemente utilizada; apesar da falta de evidências definitivas e de seus efeitos adversos (erupções cutâneas, alterações hematológicas, dispepsia, síndrome nefrótica e desencadeamento de doenças autoimunes), vem diminuindo sua prescrição.

Outros imunossupressores como a azatioprina, a ciclosporina A, imantinibe, dasatinibe e nilotinibe (inibidores da proteína tirosina quinase) também vêm sendo avaliados ainda sem evidências formais definitivas.<sup>90-93</sup> A depleção de linfócitos B também tem sido investigada como tratamento da ES. Relatos de caso têm demonstrado melhora cutânea com uso de rituximabe, no entanto os resultados são ainda iniciais.<sup>94-97</sup> Por fim, além de seus efeitos vasodilatadores, o iloprost também parece ter propriedades antifibróticas, mas faltam estudos que justifiquem sua utilização.<sup>98</sup>

No tratamento do prurido da ES difusa recente, o uso de anti-histamínicos pode ajudar, mas pode causar tontura. Manter a hidratação cutânea é essencial, em especial com uso de cremes à base de lanolina ou corticosteroides.

Muito interessantes são os resultados, ainda sob avaliação, do montelucaste (inibidor de leucotrienos) sobre o FRy e as alterações cutâneas em relatos de casos esparsos.

O tratamento atual da calcinose da ES ainda é pouco eficaz: colchicina, probenecida e varfarina foram utilizadas, porém sem sucesso. As melhores alternativas, contudo, ainda não consensuais, são diltiazem e ácido zoledrônico.<sup>99</sup>

## TRATAMENTO DO ACOMETIMENTO PULMONAR

Existem 2 tipos principais de acometimento pulmonar na esclerose sistêmica: a agressão parenquimatosa e a agressão vascular. A primeira acomete o interstício e pode acarretar fibrose pulmonar, e a segunda leva à hipertensão pulmonar. Ambas podem ocorrer combinadamente.

Há algumas evidências de que a inflamação alveolar precede o desenvolvimento da fibrose pulmonar, pelo que seu tratamento deve ser sempre priorizado. Tomografia computadorizada de alta resolução, lavado broncoalveolar e espirometria são utilizados para confirmar a presença de alveolite e indicar a terapêutica. A fibrose pulmonar, por outro lado, tem tratamento mais complexo e também menos eficaz.

A doença intersticial pulmonar (DIP) é uma complicação frequente da ES, chegando a 40% em alguns estudos.<sup>100</sup> A lesão pulmonar é caracterizada por um padrão de pneumonia intersticial não específica (NSIP), que, apesar de apresentar fibrose, tem temporalidade uniforme, com raros focos fibroblásticos e faveolamento. Pode ocorrer eventualmente pneumonia intersticial usual (UIP), com distribuição não uniforme e alternância de zonas de fibrose densa, focos de fibroblastos, escassos focos de inflamação, parênquima normal e broquiectasia.

A presença de DIP prediz aumento de mortalidade.<sup>101-103</sup> O maior declínio da capacidade vital forçada acontece nos primeiros 3 anos da doença, indicando que o envolvimento pulmonar e a fibrose são complicações precoces. E nenhum padrão de envolvimento histológico pulmonar prediz uma pior evolução.<sup>103</sup> Os principais fatores prognósticos são: gravidade sintomática, baixa capacidade de difusão de CO (DLCO) e um declínio rápido da DLCO ao longo de 3 anos.

Existem poucos trabalhos randomizados e controlados avaliando a terapêutica na DIP associada à ES. Estudos randomizados mostraram um impacto positivo do uso de ciclofosfamida nos pacientes com doença pulmonar inicial sintomática (Tabela 25.10). Em sua apresentação oral, a ciclofosfamida foi estudada na dose de 1-2 mg/kg/d e mostrou melhora na espirometria, no *escore* de dispneia e na qualidade de vida ao final de 12 meses.<sup>107</sup> Quando aplicada por via endovenosa, a dose utilizada foi de 600 mg/m<sup>2</sup> por mês, associada a 20 mg de prednisolona em dias alternados, durante 6 meses, levando à modesta melhora da capacidade vital forçada após 12 meses, mas com significância estatística.<sup>104-107</sup>

Com base nesses estudos, a recomendação de tratamento do EULAR advoga o uso de ciclofosfamida nos pacientes com doença pulmonar ativa (padrão “em-vidro-fosco” na tomografia de alta resolução). A disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) vem desde 1981 utilizando



*pulses* de ciclofosfamida (15 mg/kg/mensalmente) no tratamento e prevenção da evolução do acometimento pulmonar intersticial ativo (24 *pulses*), ou ainda nos pacientes que cursam com formas de acometimento cutâneo crítico e rapidamente progressivo (12 *pulses*). A dose e duração do tratamento podem ser decididos, contudo, em cada caso individualmente, dependendo das condições clínicas do paciente, idade, peso e função renal.<sup>1</sup> A preferência pelo uso endovenoso decorre da menor incidência de efeitos colaterais e menor dose cumulativa.<sup>1</sup>

A maioria dos estudos comparando ciclofosfamida com placebo utilizaram corticosteroide em combinação, e a associação de doses baixas de corticoide aparentemente contribui para melhora de pacientes com doença inicial pulmonar.<sup>104-106</sup> Mas mesmo assim pode favorecer a ocorrência de crise renal. A dose ideal em combinação com a ciclofosfamida é desconhecida, mas tende a ser  $\leq 10\text{mg/d}$  de prednisona.<sup>108</sup>

Pacientes em uso de ciclofosfamida devem ser insistentemente monitorados em relação à toxicidade: neutropenia, infecções oportunistas, cistite, neoplasia de bexiga e infertilidade devem ser consideradas.<sup>109</sup> A profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* deve ser considerada nos pacientes com imunossupressão (grau de evidência B) e a utilização de sulfametoxazol-trimetropim na dose de 800 mg/160mg 3 vezes por semana pode ser adotada.

Azatioprina é uma alternativa para pacientes que não podem receber ciclofosfamida (grau de evidência C). Na dose de 2,5 mg/kg/d (máximo de 150 mg/d), melhora da capacidade vital forçada ou estabilização do quadro pulmonar já foram evidenciadas.<sup>110</sup> No entanto, em estudo comparativo, a eficácia da azatioprina parece menor que a da ciclofosfamida.<sup>111</sup> Dados preliminares, porém, sugerem uma participação da azatioprina na manutenção pós-ciclofosfamida.<sup>112</sup>

Micofenolato mofetil é um inibidor da proliferação de linfócitos que também mostra benefícios na terapêutica pulmonar. Em doses até 2g/d, mostrou melhora na espirometria em estudos retrospectivos e séries de casos.<sup>113-117</sup>

Corticosteroide isolado, metotrexate, colchicina e cloram-bucil não são efetivos na melhora pulmonar, e o uso da D-penicilamina permanece controverso.

## TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR (HP)

A terapia primária para a HP é baseada no tratamento da causa subjacente, no caso, a ES. Entretanto, na atualidade, não há terapêutica modificadora da doença comprovada para a ES, e o tratamento baseia-se no controle direto da pressão pulmonar.

A terapêutica direta é indicada para pacientes sintomáticos, classes funcionais II, III, IV, segundo a Organização Mundial de Saúde. Os grupos farmacológicos aprovados para o tratamento são constituídos por antagonistas da endotelina-1, inibidores da fosfodiesterase 5 e prostanoides (Tabela 25.10).

Bosentan, antagonista não seletivo do receptor da endotelina-1, foi estudado em pacientes com HP idiopática, assim como em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e ES. Em todas as situações, os pacientes apresentaram ganhos na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (aumento de 43 m para HP associada à doença reumática e 46 m para

**TABELA 25.10** Tratamentos disponíveis para alterações na esclerodermia

Alteração	Tratamento	Grau de evidência
HP	Bosentan	A/B
	Sitaxentan	A/B
	Sildenafil	A/B
	Epoprostenol e.v.	A
Envolvimento cutâneo	Metotrexate (dSSc)	A
Doença pulmonar intersticial	Ciclofosfamida	A
Crise renal	iECA	C
Alterações gastrointestinais	IBP	B
	Procinéticos	C
	Atb (malabsorção)	D

Atb: antibióticos; dSSc: esclerose sistêmica difusa; iECA: inibidores de enzima de conversão; IBP: inibidores da bomba de prótons.

HP idiopática), e nos pacientes com doença reumática associada, retardo na evolução clínica da doença foi constatado.<sup>118</sup> Ademais, aumento na sobrevida em 48 semanas também foi observado.<sup>119,120</sup>

Ambrisentan e sitaxsentan, antagonistas seletivos dos receptores A da endotelina 1, também são efetivos na HP associada à ES, com ganhos no teste de caminhada de 6 minutos após 12 semanas (diferença de 15 m-23 m), e retardo de piora clínica.<sup>121</sup> Poucos são os estudos comparando antagonistas seletivos e não seletivos dos receptores de endotelina-1, mas uma análise envolvendo bosentan e sitaxsentan mostrou melhor sobrevida em 1 ano e uma progressão mais lenta da doença com o uso do sitaxsentan.<sup>122</sup>

Os inibidores da fosfodiesterase 5 reduzem o catabolismo do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), aumentando a vasodilatação pulmonar induzida pelo óxido nítrico. Sildenafil e tadalafil são as medicações aprovadas para tratamento da PAH. Estudos com sildenafil 20 mg 3 vezes por dia mostraram melhora do desempenho no teste de caminhada de 6 minutos, melhora da classe funcional segundo New York Heart Association (NYHA), decréscimo na pressão de artéria pulmonar e na resistência vascular pulmonar.<sup>123</sup>

Entre os prostanoides, epoprostenol, iloprost e treprostínil já foram estudados. Decréscimo de 10% na pressão de artéria pulmonar, diminuição da resistência vascular pulmonar, aumento no débito cardíaco e melhora na classe funcional foram comprovados no uso do epoprostenol.<sup>124</sup> Entretanto, benefícios de sua utilização por períodos prolongados são incertos devido à metodologia dos estudos, mas sobrevida aumentada em 1, 2, 3 e 4 anos foram demonstradas.<sup>125</sup>

O Teroprostínil pode ser aplicado por via endovenosa, subcutânea e inalatória, com estudos mostrando ganhos no teste de caminhada, melhora da dispneia, do índice cardíaco e da resistência vascular pulmonar.<sup>126</sup> Por fim, o iloprost também mostrou benefícios, com aumento da distância no teste de caminhada de 85 m ao final de 6 m.



## TRATAMENTO DO ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

Até este momento, não existem estudos randomizados e controlados avaliando o tratamento do envolvimento neurológico na Esclerodermia Localizada em golpe de sabre (ELGs). Epilepsia é o sintoma neurológico mais comum na ELGs, e anticonvulsivantes são a base do tratamento. Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, valproato de sódio, topiramato, clobazam, pregabalina, nitrazepam, vigabatrina e lamotrigina já foram utilizados para controle das crises convulsivas.<sup>127-138</sup> No entanto, relatos de epilepsia incontrolável não são infrequentes.<sup>127,129,139-144</sup>

Em casos de crises convulsivas recorrentes ou intratáveis, metilprednisolona é a droga mais aplicada no tratamento,<sup>140,145-150</sup> sendo metotrexate, azatioprina e D-penicilamina possíveis terapêuticas adjuvantes.<sup>146,151-155</sup> Ademais, micofenolato mofetil e sua associação com corticoesteróide, assim como o metotrexate, foram associados à estabilização de danos no sistema nervoso central.<sup>128,139,140,145,151</sup> Por outro lado, o uso de imunoglobulina endovenosa não proporcionou controle da epilepsia na maioria dos casos, e a ciclofosfamida apresentou resultados conflitantes.<sup>144,151,154,156</sup>

Os demais acometimentos neurológicos na ELGs raramente têm seu tratamento mencionado na literatura, entretanto, descrições do uso de metilprednisolona para hemiparesia, cefaleias e paralisia facial existem.<sup>145,152,157</sup>

Na ES a base do tratamento do envolvimento neurológico também é norteadada por relatos de caso. O manejo das manifestações neurológicas na ES depende da localização e gravidade do envolvimento neurológico. Pacientes com manifestações neurológicas intensas ou envolvimento estrutural discreto, porém sintomático, frequentemente são submetidos a tratamento imunossupressor.<sup>158-168</sup> Por outro lado, presença de lesões hiperintensas à ressonância nuclear magnética e neuropatia periférica subclínica, apesar de repetidamente identificadas em vários estudos, não possuem tratamento específico relatado.<sup>169-176</sup>

Em artigos descrevendo lesões intensas do sistema nervoso periférico, como plexopatias e ataxia neuropática crônica progressiva, a pulsoterapia com metilprednisolona foi o tratamento inicial mais frequentemente prescrito,<sup>160,161,167</sup> e respostas discrepantes foram observadas.<sup>159,161,167</sup> Quando houve persistência da manifestação clínica, associações de ciclofosfamida ou imunoglobulina endovenosas foram utilizadas, com melhora clínica e laboratorial em ambas as situações.<sup>160,161,167,177</sup> Ciclofosfamida oral e corticosteróides foram frequentemente prescritos como terapia de manutenção, no entanto, houve variação da dose e duração da terapêutica.<sup>159,160,167</sup>

Acometimentos menos intensos do sistema nervoso periférico, como polineuropatia periférica, mononeuropatias (inclusive nervos cranianos) e neuropatias por aprisionamento, foram tratadas com corticosteróides orais, D-penicilamina e metotrexate, mas pouca ou nenhuma melhora foi observada.<sup>168,178-182</sup> Por outro lado, miopatia e mononeurite múltipla apresentaram boa resposta à terapia com corticoide ou azatioprina,<sup>158,168,178,183</sup> e o tratamento com amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, oxcarbazepina e gabapentina foram eficazes em mitigar os sintomas neuropáticos periféricos.<sup>180,184,185</sup>

Na síndrome do túnel do carpo e no canal de Guyon, a intervenção cirúrgica foi frequentemente resolutive, assim como

nas calcificações para espinhais.<sup>186-190</sup> Injeção local de corticosteróides nas neuropatias compressivas também foi descrita como alternativa à terapêutica cirúrgica.<sup>186</sup>

O principal tratamento no envolvimento grave do sistema nervoso central foi a corticoterapia (oral ou endovenosa) ou a combinação desta com ciclofosfamida endovenosa em pulsoterapia.<sup>162-166,191-197</sup> Mielite transversa, vasculite de sistema nervoso central e degeneração cerebelar subaguda responderam a altas doses de corticosteróides, mas recorrências foram observadas, especialmente durante a retirada abrupta da medicação.<sup>163,164,166,194-196</sup>

Por fim, a disfunção autonômica é de leve intensidade e não requer tratamento específico. Inibidores da bomba de próton e agentes procinéticos são frequentemente utilizados para prevenção e amenização dos sintomas gastroesofágicos e acarretam grande melhora na morbidade gastrointestinal.<sup>198</sup> Apesar de a hipotensão postural ser infrequente, arritmias e distúrbios de condução são comuns, porém assintomáticos e, portanto, não requerem terapêutica.

## TRATAMENTO DA CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA (CRE)

Se não tratada, a CRE usualmente evolui para doença renal terminal no prazo de 1 a 2 meses, com risco de desfecho fatal em 1 ano.<sup>199</sup> A base do tratamento da CRE é o pronto controle pressórico, que estabiliza e melhora a função renal em até 70% dos pacientes, bem como aumenta a sobrevida (atingindo 80% em 1 ano). O sucesso da terapêutica anti-hipertensiva depende de seu início antes que ocorra dano renal irreversível.

Os anti-hipertensivos de escolha são os pertencentes à classe dos IECA (Tabela 25.10). Estudos retrospectivos e prospectivos, não randomizados e sem grupo controle, mostraram associação dos IECA com melhores controles pressóricos, melhor preservação da função renal e melhor sobrevida nos pacientes com CRE, em comparação a outros anti-hipertensivos.<sup>200-204</sup> O captopril é a medicação mais estudada, mas enalapril e ramipril parecem oferecer efeitos similares. As vantagens do captopril estão no seu rápido início de ação e sua meia-vida curta, que permitem um melhor controle da terapêutica.

O uso dos IECA na CRE frequentemente acarreta elevação da creatinina, pois o processo fisiopatológico da doença é, na essência, uma forma de estenose arterial intrarrenal, bilateral. Monitoramento diário da creatinina é necessário no início da terapêutica, porém as elevações são, em geral, transitórias e não progressivas e não demandam interrupção do tratamento.

O objetivo do tratamento depende da apresentação da CRE. Em pacientes com CRE isolada, o retorno da pressão aos valores previamente apresentados pelo paciente em um período de 72 h é objetivado. Não parece haver prejuízo no decréscimo abrupto da pressão, visto que o quadro é agudo, no entanto alguns recomendam que se diminua apenas 20 mmHg da pressão em 1 dia. Inicia-se com dose de 6,25 mg a 12,5 mg de captopril, com progressão escalonada e doses máximas de 300 mg-450 mg por dia.

Entre os pacientes com envolvimento do sistema nervoso central, pode-se combinar o uso de IECA com nitroprussiato endovenoso, visando a um melhor controle pressórico. O nitroprussiato deve ser interrompido assim que possível, mantendo



apenas o IECA. Nos pacientes com CRE, porém normotensos, devemos iniciar o tratamento com dose baixa de IECA e atentar para eventos de hipotensão. Em geral, esses pacientes apresentam elevação de pressão em relação a sua pressão habitual. Em ambas as situações o objetivo mantém-se igual ao anterior: retorno da pressão para seus valores habituais em 72 h.

Um hemograma completo, a dosagem da lactato desidrogenase, haptoglobina e dos produtos de degradação da fibrina, assim como a avaliação do esfregaço sanguíneo devem ser rotineiramente solicitados, pois refletem o grau de hemólise microangiopática e, portanto, a atividade da CRE.

Existem relatos de caso com uso de outras medicações anti-hipertensivas no tratamento da CRE. Apesar dos antagonistas dos receptores de angiotensina serem provavelmente eficazes, não há estudos comparativos com IECA.<sup>205</sup> Em um relato de caso, ao contrário, houve recrudescência da CRE após a troca do IECA para um antagonista de receptor da angiotensina.<sup>206,207</sup> Epoprostenol (prostaciclina endovenosa) foi aplicado com sucesso no início da crise renal em alguns pacientes, e acredita-se que melhora a lesão microvascular, sem causar hipotensão. Em alguns centros europeus, utiliza-se iloprost em combinação com captopril, mas essa conduta não é embasada na literatura.

Deve-se evitar o uso de medicações nefrotóxicas, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e contrastes iodados.<sup>208</sup> Não existem estudos que avaliem o uso de outros anti-hipertensivos nos pacientes com hipertensão refratária ao tratamento com IECA. BCCa e minoxidil podem ser utilizados, mas deve-se evitar beta bloqueadores pelo risco teórico de piora do FRY.

Mesmo com a terapêutica de IECA, 20%-50% dos pacientes evoluem para insuficiência renal crônica.<sup>200,201,209</sup> Quando necessárias, tanto a hemodiálise quanto a diálise peritoneal são eficazes.<sup>201</sup> Independentemente da necessidade de diálise, o tratamento com IECA deve ser mantido, objetivando a manutenção da normotensão, visto que em até 18 meses pós-CRE há possibilidade de melhora da função renal.<sup>200,209</sup>

Em pacientes sem melhora da função renal, considera-se a possibilidade de transplante renal. Apesar de a sobrevida do enxerto ser menor em pacientes com ES, a mortalidade dos pacientes submetidos ao transplante é melhor do que a daqueles que permanecem em diálise.<sup>210-213</sup> Como ciclosporina e glicorticoides estão entre os fatores de risco para desenvolvimento de CRE, a imunossupressão pós-transplante é realizada com baixa dose de glicocorticoide, micofenolato mofetil e sirolimus, com manutenção indefinida do IECA.<sup>214,215</sup>

A recidiva renal beirava os 20% antes da era dos IECA. Levantamentos recentes mostram grande diminuição nessa porcentagem, atingindo 2% a 3%. A maioria acontece no 1º e 2º anos pós-transplante, muitas vezes, nos meses seguintes à operação. Frequentemente, no entanto, é difícil diferenciar a recidiva renal da rejeição aguda ou crônica do transplante, pois o quadro histológico é semelhante.

## TRATAMENTO DO ENVOLVIMENTO GASTROINTESTINAL

Em 70%-90% dos pacientes com ES constata-se algum grau de envolvimento gastrointestinal.<sup>216,217</sup> No entanto, disfunções

clínicamente significativas são observadas em aproximadamente 50% destes pacientes, e menos de 10% apresenta envolvimento graves, como malabsorção e pseudo-obstrução intestinal.<sup>218,219</sup>

Apesar de as manifestações mais frequentes e precoces do trato digestório serem decorrentes do acometimento esofágico, qualquer parte do trato gastrointestinal pode estar envolvido na ES. A terapia apropriada depende da localização e da sintomatologia presentes.

## DOENÇA OROFARÍNGEA

O manejo do envolvimento orofaríngeo na ES consiste prioritariamente em tratamento de suporte. Exercícios faciais, higiene dentária e saliva artificial são utilizados para esclerose cutânea com restrição da abertura oral, cáries dentárias e síndrome sicca, respectivamente.

## DOENÇA ESOFAGIANA

O refluxo, a hipomotilidade e a estenose são os principais envolvimentoes esofágicos na ES. Abaixo, o manejo de cada uma dessas alterações será feito de forma independente, mas usualmente as alterações coexistem na ES.

O refluxo gastroesofágico (RGE), decorrente do déficit de clareamento do suco gástrico refluído (devido à função peristáltica deficiente) pode evoluir com esofagite crônica e, tardiamente, com esôfago de Barrett, predispondo inclusive à neoplasia. As bases de seu tratamento seguem as práticas usuais do tratamento da doença do RGE, iniciando com modificações do estilo de vida. Manter um peso adequado, fracionar as refeições, elevar a cabeceira da cama e evitar a posição supina nas 3 horas após a alimentação são fundamentais no manejo do refluxo, assim como a interromper o tabagismo e reduzir a ingestão de álcool.

Embora haja poucos estudos específicos, preconiza-se o uso de inibidores de bomba protônica para prevenção de refluxo gastroesofágico e úlceras de esôfago na ES.<sup>220,221</sup> Em estudo com omeprazol, a resolução da esofagite e a normalização dos níveis de hidroxiprolina sugeriram alguma reversão da fibrose esofágica.<sup>220</sup> A dose inicial preconizada de omeprazol é de 20 mg ao dia, mas pode ser aumentada até 40 mg 2 vezes ao dia, com boa tolerância e poucos efeitos colaterais. Atualmente, protocolos com outros bloqueadores de bomba de prótons, como lansoprazol, estão em andamento.<sup>221</sup>

Os bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub>, embora também efetivos na redução das evidências endoscópicas de esofagite e na melhora sintomática do RGE, são considerados menos eficazes que os bloqueadores de bomba de prótons.<sup>222</sup> Mas, a combinação das 2 medicações é frequentemente usada para manejo dos pacientes refratários.

A cirurgia para RGE é relativamente contraindicada nos pacientes com hipomotilidade, pois pode resultar em disfagia intensa, sendo utilizada apenas em pacientes com RGE muito severo e incontrolável clinicamente. A gastroplastia de Collis com funduplicatura é bastante eficaz na redução do refluxo nos pacientes com ES, mas a recorrência é alta.<sup>223</sup>

Finalmente, não podemos desconsiderar os efeitos deletérios de outras medicações utilizadas na ES sobre o RGE. Os BCCa e os anticolinérgicos podem agravar a frequência e a intensidade do RGE.



A hipomotilidade esofagiana é manifestada por dificuldade de deglutição ou disfagia. As drogas pró-cinéticas, como metoclopramida e cisaprida, aliviam esses sintomas, por meio do aumento da pressão do esfíncter esofágico, do incremento da peristalse e da abreviação do esvaziamento gástrico.<sup>224,225</sup> Estudos mostram que a eritromicina em doses altas também é eficaz no tratamento da hipomotilidade esofagiana, por aumentar a contratilidade esofagiana e relaxar o esfíncter inferior.<sup>226</sup> No entanto, nunca devemos combinar o uso de eritromicina e cisaprida, pois há diminuição dessa por inibição da ação do citocromo p450 e consequente aumento do risco de *torsade de pointes* induzida pela cisaprida.<sup>227</sup> Outras drogas que não podem ser combinadas com cisaprida são: a claritromicina e a classe dos imidazólicos.

A esofagite induzida por comprimidos é mais comum em pacientes com ES devido à peristalse diminuída. Isso pode ocorrer com quinidina, tetraciclina, cloreto de potássio, ácido acetil salicílico e anti-inflamatórios não hormonais.

A suspeita de estenose de esôfago deve ocorrer quando o paciente apresenta disfagia intensa e regurgitação de líquidos, e seu tratamento consiste em dilatações por meio de endoscopia, quando sintomáticas.

## DOENÇA GÁSTRICA

Esvaziamento gástrico prolongado e sangramento compõem as principais manifestações gástricas na ES. Modificações dietéticas, antieméticos e agentes procinéticos são efetivos no tratamento do retardo de esvaziamento, mas usos de metoclopramida e betanecol para este fim foram desapontadores.

O sangramento digestivo alto tem como principal tratamento a coagulação das telangiectasias por meio de *pulsed dye laser* ou *argon plasma coagulation*, no entanto, quando as telangiectasias são muito numerosas ou irresponsivas à coagulação, pode-se considerar a ressecção gástrica.

## DOENÇA DO INTESTINO DELGADO

As principais complicações da ES no intestino delgado são: má absorção ou esteatorreia, dismotilidade, pseudo-obstrução.

A má absorção é primariamente decorrente de supercrescimento bacteriano e deve ser tratada com antibióticos orais. Quando não se possuem culturas e antibiograma, a escolha do antibiótico é empírica. Tetraciclina, amoxicilina com clavulanato, ou sulfametoxazol-trimetropim são antibióticos classicamente utilizados na terapêutica empírica. Outros esquemas, no entanto, também se mostraram eficazes, como ciprofloxacina 250 mg (2 vezes/dia).<sup>228</sup>

Como a terapêutica nos quadros de má absorção é crônica, rotação de antibióticos deve ser realizada a cada 4 semanas, com ocasionais períodos sem medicação antibiótica, visando a diminuir o aparecimento de germes resistentes. Quando um paciente já no esquema de antibiótico desenvolve sintomas recorrentes de má absorção, podemos adicionar metronidazol de 5 a 7 dias, para tratar a flora anaeróbia.

A duração da terapêutica antimicrobiana e a frequência de rotação não são definidas na literatura, variando entre pacientes. Em geral, naqueles com sintomas brandos e de pouca duração,

7 a 10 dias de tratamento proporcionam meses de remissão. Já aqueles com sintomas mais prolongados e intensos precisam de tratamento prolongado, de 7 a 21 dias, com rotação de antibiótico.

Ao contrário do exposto para o esôfago e o estômago, não há comprovação de que a utilização de agentes pró-cinéticos seja efetiva no tratamento da dismotilidade de intestino delgado. Apenas relatos de casos ocasionais mostraram melhora com o uso dessa classe de medicação, assim como apenas um estudo mostrou eficácia na utilização de octreotida 50 mcg subcutâneo *bedtime*.<sup>229</sup>

A pseudo-obstrução intestinal e a falência do intestino delgado são desafios terapêuticos, sendo frequentemente necessária a terapêutica de nutrição parenteral naqueles com desnutrição crônica e intenso supercrescimento bacteriano. A utilização de agentes pró-cinéticos pode ser tentada, mas a eficácia é variável. Por vezes, a nutrição parenteral contínua pode ser necessária, mesmo com os riscos de sepse e de trombose venosa central. A enterostomia pode ser uma alternativa para a nutrição parenteral definitiva nos pacientes com alguma função intestinal preservada e não tão desnutridos.

Quando a pseudo-obstrução está em remissão, o paciente deve ser mantido em dieta sem lactose, pobre em fibras e com substituição da gordura por triglicerídeos de cadeia média. Alguns pacientes precisam de reposição intramuscular de B12 e de suplementos orais de vitaminas (hidro e lipossolúveis), bem como de cálcio e ferro.

Na eventualidade do quadro de pneumatose cistoide intestinal ou pneumoperitônio, o tratamento deve ser conservador, exceto na presença de sinais de peritonite. Para a maioria dos pacientes assintomáticos, redução de substratos como lactose, sorbitol, frutose e fibras promovem a resolução dos cistos. Nos pacientes assintomáticos, adicionam-se oxigenioterapia e antibióticos para diminuir as bactérias produtoras de gás. A câmara hiperbárica pode ser utilizada nos pacientes com quadros severos e resistentes.

## DOENÇA COLÔNICA E ANORRETAL

Assim como a maioria das demais manifestações gastrointestinais, a terapêutica das manifestações colônicas e anorretais visam ao alívio sintomático dos pacientes. A incontinência fecal é uma complicação da ES. Quando ocasionada ou agravada por quadros diarreicos, seu tratamento consiste em dietas pobres em resíduos, bem como antibioticoterapia, agentes antidiarreicos (loperamida, por exemplo) e resinas ligadoras de ácidos biliares (como a colestiramina). Técnicas de *biofeedback* e de reparo anal posterior podem ser utilizadas, assim como implantes estimuladores dos nervos sacrais. Injeção local de biopolímero sintético pode melhorar a função esfíncteriana em casos selecionados.

Nos casos de constipação intestinal, agentes pró-cinéticos podem ser tentados, apesar do improvável sucesso. Cirurgia para desobstrução tem papel apenas nos quadros em que a disfunção se restringe ao retossigmoide.

## ÁRVORE BILIAR E PÂNCREAS

O tratamento da doença hepatobiliar consiste, em sua maioria, no manejo da cirrose biliar primária associada. Inclui, portanto,



o manejo da doença osteometabólica e deficiência de vitaminas lipossolúveis.

Osteoporose e osteomalacia podem estar presentes. Reposição de cálcio (ingesta de 1.500 mg/dia) e suplementação de vitamina D (nos pacientes com deficiência) são necessárias. A presença de prurido responde à colestiramina, colestipol ou rifampina. A vitamina E deve ser reposta, pois a deficiência é frequente.

O ácido ursodesoxicólico retarda a evolução da cirrose biliar precoce, mas pacientes com quadros avançados devem ser considerados para transplante hepático, exceto se o quadro clínico da ES for grave e impeça sua execução.

Em quadros em que a esteatorreia não é resolvida com tratamento para supercrescimento bacteriano, deve-se investigar insuficiência pancreática exógena e, caso confirmada, o tratamento com reposição é eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:620.
2. Thompson AE, Shea B, Welch V et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:1841.
3. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:145.
4. Takahara K, Kuroiwa A, Matsushima T et al. Effects of nifedipine on platelet function. *Am Heart J*. 1985; 109:4.
5. [No authors listed]. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2000; 160(8):1101-8.
6. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 1983; 308:880.
7. Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1982; 2:1299.
8. Sauza J, Kraus A, González-Amaro R, Alarcón-Segovia D. Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol*. 1984; 11:362.
9. Kallenberg CG, Wouda AA, Kuitert JJ et al. Nifedipine in Raynaud's phenomenon: relationship between immediate, short term and longterm effects. *J Rheumatol*. 1987; 14:284.
10. Sarkozi J, Bookman AA, Mahon W et al. Nifedipine in the treatment of idiopathic Raynaud's syndrome. *J Rheumatol*. 1986; 13:331.
11. Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44:30.
12. Gjørup T, Hartling OJ, Kelbaek H, Nielsen SL. Controlled double blind trial of nisoldipine in the treatment of idiopathic Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 31:387.
13. Leppert J, Jonasson T, Nilsson H, Ringqvist I. The effect of isradipine, a new calcium-channel antagonist, in patients with primary Raynaud's phenomenon: A single-blind dose-response study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989; 3:397.
14. La Civita L, Pitro N, Rossi M et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1993; 32:524.
15. Kallenberg CG, Wouda AA, Meems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40:313.
16. Kinney EL, Nicholas GG, Gallo J et al. The treatment of severe Raynaud's phenomenon with verapamil. *J Clin Pharmacol*. 1982; 22:74.
17. Wigley FM, Wise RA, Malamet R, Scott TE. Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Dissociation of platelet activation from vasospasm. *Arthritis Rheum*. 1987; 30:281.
18. Kahan A, Amor B, Menkès CJ et al. Nicardipine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a randomized double-blind trial. *Angiology*. 1987; 38:333.
19. Wise RA, Malamet R, Wigley FM. Acute effects of nifedipine on digital blood flow in human subjects with Raynaud's phenomenon: A double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1987; 14:278.
20. Hennessy S, Wigley FM. Current drug therapy for scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:611.
21. Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD006687.
22. Teh LS, Manning J, Moore T et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1995; 34:636.
23. Dziadzio M, Denton CP, Smith R et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2646.
24. Tosi S, Marchesoni A, Messina K et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res*. 1987; 13:37.
25. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346:896.
26. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3985.
27. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: A double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:2420.
28. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3985.
29. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: Results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:32.
30. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:282.
31. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1522.
32. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1387.
33. Kamata Y, Kamimura T, Iwamoto M, Minota S. Comparable effects of sildenafil citrate and alprostadil on severe Raynaud's phenomenon in a patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30:451.
34. Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009; 36:2264.
35. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005; 112:2980.



36. Baak, SW. Treatment of Raynaud's phenomenon with the PDE-5 inhibitor Cialis (tadalafil) in patients with scleroderma and lupus (abstract). *Arthritis Rheum.* 2005; 52:S169.
37. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.* 2006; 166:231.
38. Friedman EA, Harris PA, Wood AJ et al. The effects of tadalafil on cold-induced vasoconstriction in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:503.
39. De LaVega AJ, Derk CT. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynaud's: a novel indication. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18:23.
40. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1475.
41. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:775.
42. Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 1993; 342:80.
43. Russell IJ, Lessard JA. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study. *J Rheumatol.* 1985; 12:94.
44. Wollersheim H, Thien T, Fennis J et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 40:219.
45. Coffman JD, Cohen RA. Intra-arterial vasodilator agents to reverse human finger vasoconstriction. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 41:574.
46. McFadyen IJ, Housley E, MacPherson AI. Intraarterial reserpine administration in Raynaud syndrome. *Arch Intern Med.* 1973; 132:526.
47. Wise RA, Wigley F. Acute effects of misoprostol on digital circulation in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 1994; 21:80.
48. Tsukamoto H, Nagasawa K. Successful treatment of Raynaud's phenomenon with limaprost, an oral prostaglandin E1 analogue. *Br J Rheumatol.* 1991; 30:317.
49. Lau CS, Belch JJ, Madhok R et al. A randomised, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11:35.
50. Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol.* 1996; 23:1917.
51. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol.* 1999; 26:2173.
52. Belch JJ, Capell HA, Cooke ED et al. Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54:197.
53. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:670.
54. Clifford PC, Martin MF, Sheddon EJ et al. Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E1. *Br Med J.* 1980; 281:1031.
55. Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001; 28:786.
56. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994; 120:199.
57. Bettoni L, Geri A, Airò P et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: A prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol.* 2002; 21:244.
58. Dowd PM, Martin MF, Cooke ED et al. Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). *Br J Dermatol.* 1982; 106:81.
59. Belch JJ, Newman P, Drury JK et al. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. *Lancet.* 1983; 1:313.
60. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132:425.
61. Engel G, Rockson SG. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vasc Med.* 2005; 10:29.
62. Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:880.
63. Neirrotti M, Longo F, Molaschi M et al. Functional vascular disorders: treatment with pentoxifylline. *Angiology.* 1987; 38:575.
64. Sambo P, Amico D, Giacomelli R et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A pilot study. *J Rheumatol.* 2001; 28:2257.
65. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:1379.
66. Denton CP, Bunce TD, Dorado MB et al. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38:309.
67. Muir AH, Robb R, McLaren M et al. The use of Ginkgo biloba in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Vasc Med.* 2002; 7:265.
68. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: Potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008; 35:1801.
69. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19:530.
70. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: A pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34:312.
71. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin a. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119:217.
72. Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:191.
73. Matsumoto Y, Ueyama T, Endo M et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for Raynaud's phenomenon. *J Vasc Surg.* 2002; 36:57.
74. van de Wal HJ, Skotnicki SH, Wijn PF, Lacquet LK. Thoracic sympathectomy as a therapy for upper extremity ischemia. A long-term follow-up study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 33:181.
75. Thune TH, Ladegaard L, Licht PB. Thoracoscopic sympathectomy for Raynaud's phenomenon--a long term follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32:198.



76. Flatt AE. Digital artery sympathectomy. *J Hand Surg Am*. 1980; 5:550.
77. Egloff DV, Mifsud RP, Verdan C. Superselective digital sympathectomy in Raynaud's phenomenon. *Hand*. 1983; 15:110.
78. Stege H, Berneburg M, Humke S et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:938.
79. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:740.
80. Andres C, Kollmar A, Mempel M et al. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol*. 2010; 162:445.
81. Dutz J. Treatment options for localized scleroderma. *Skin Therapy Lett*. 2000; 5:3.
82. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:220.
83. Su TI, Khanna D, Furst DE et al. Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:3821.
84. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005; 141:847.
85. McGaha TL, Phelps RG, Spiera H, Bona C. Halofuginone, an inhibitor of type-I collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor-beta-mediated Smad3 activation in fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2002; 118:461.
86. Santiago B, Gutierrez-Cañas I, Dotor J et al. Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis. *J Invest Dermatol*. 2005; 125:450.
87. Herrick AL, Lunt M, Whidby N et al. Observational study of treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2010; 37:116.
88. Le EN, Wigley FM, Shah AA et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1104.
89. Derk CT, Grace E, Shenin M et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:1595.
90. Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004; 15:255.
91. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1003.
92. Distler JH, Jünger A, Huber LC et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:311.
93. Distler J, Distler O. Novel treatment approaches to fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34:145.
94. Lafyatis R, Kissin E, York M et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:578.
95. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40:127.
96. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: An open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:193.
97. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:271.
98. Stratton R, Shiwen X, Martini G et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest*. 2001; 108:241.
99. Palmieri GM, Sebes JL, Aelion JA et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:1646.
100. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2003; 30:2398.
101. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991; 34:403.
102. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1283.
103. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1581.
104. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354:2655.
105. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1290.
106. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3962.
107. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10:R124.
108. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol*. 2002; 29:298.
109. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med*. 2011; 124:459.
110. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2004; 23:306.
111. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:205.
112. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*. 2008; 35:1064.
113. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:1005.
114. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest*. 2006; 130:30.
115. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:1393.
116. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci*. 2009; 337:329.



117. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:1167.
118. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346:896.
119. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol.* 1996; 35:989.
120. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003; 123:344.
121. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117:3010.
122. Benza RL, Barst RJ, Galie N et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest.* 2008; 134:775.
123. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353:2148.
124. Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132:425.
125. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ et al. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol.* 2009; 36:2244.
126. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004; 126:420.
127. Chiang KL, Chang KP, Wong TT, Hsu TR. Linear scleroderma en coup de sabre: initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatrics and neonatology.* 2009; 50(6):294-8. Epub 2009/12/23.
128. Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F. Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clinical and experimental rheumatology.* 2009; 27(3 Suppl 54):64-7. Epub 2009/12/04.
129. Verhelst HE, Beele H, Joos R, Vanneuville B, Van Coster RN. Hippocampal atrophy and developmental regression as first sign of linear scleroderma "en coup de sabre". *European journal of paediatric neurology: EJPN: Official journal of the European Paediatric Neurology Society.* 2008; 12(6):508-11. Epub 2008/01/22.
130. Fry JA, Alvarellos A, Fink CW, Blaw ME, Roach ES. Intracranial findings in progressive facial hemiatrophy. *The Journal of rheumatology.* 1992; 19(6):956-8. Epub 1992/06/01.
131. Grosso S, Fioravanti A, Biasi G, Conversano E, Marcolongo R, Morgese G et al. Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain & development.* 2003; 25(1):57-61. Epub 2003/01/22.
132. Higashi Y, Kanekura T, Fukumaru K, Kanzaki T. Scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement. *The Journal of dermatology.* 2000; 27(7):486-8. Epub 2000/08/10.
133. Asher SW, Berg BO. Progressive hemifacial atrophy: Report of three cases, including one observed over 43 years, and computed tomographic findings. *Archives of neurology.* 1982; 39(1):44-6. Epub 1982/01/01.
134. Derex L, Isnard H, Revol M. Progressive facial hemiatrophy with multiple benign tumors and hamartomas. *Neuropediatrics.* 1995; 26(6):306-9. Epub 1995/12/01.
135. Kumar AA, Kumar RA, Shantha GP, Aloogopinathan G. Progressive hemi facial atrophy – Parry Romberg syndrome presenting as severe facial pain in a young man: A case report. *Cases journal.* 2009; 2:6776. Epub 2009/10/16.
136. Moura RA. Progressive facial hemiatrophy. Report of a case showing ocular and neuro-ophthalmologic changes. *American journal of ophthalmology.* 1963; 55:635-9. Epub 1963/03/01.
137. Waters MF, Bhidayasiri R, Shields WD. Favorable longitudinal outcome in a patient with Parry-Romberg syndrome. *Acta neurologica Scandinavica.* 2005; 112(3):192-3. Epub 2005/08/16.
138. Yano T, Sawaishi Y, Toyono M, Takaku I, Takada G. Progressive facial hemiatrophy after epileptic seizures. *Pediatric neurology.* 2000; 23(2):164-6. Epub 2000/10/06.
139. Holl-Wieden A, Klink T, Klink J, Warmuth-Metz M, Girschick HJ. Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with cerebral and ocular vasculitis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2006; 35(5):402-4. Epub 2006/10/26.
140. Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszał E, Mander M. Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma, and Rasmussen syndrome. *Child's nervous system: ChNS: Official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2006; 22(4):409-15. Epub 2005/10/26.
141. Dupont S, Catala M, Hasboun D, Semah F, Baulac M. Progressive facial hemiatrophy and epilepsy: a common underlying dysgenetic mechanism. *Neurology.* 1997; 48(4):1013-8. Epub 1997/04/01.
142. Carreno M, Donaire A, Barcelo MI, Rumia J, Falip M, Agudo R et al. Parry Romberg syndrome and linear scleroderma in coup de sabre mimicking Rasmussen encephalitis. *Neurology.* 2007; 68(16):1308-10. Epub 2007/04/18.
143. Moseley BD, Burrus TM, Mason TG, Shin C. Neurological picture. Contralateral cutaneous and MRI findings in a patient with Parry-Romberg syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2010; 81(12):1400-1. Epub 2010/08/31.
144. Sathornsumetee S, Schanberg L, Rabinovich E, Lewis D, Jr., Weisleder P. Parry-Romberg syndrome with fatal brain stem involvement. *The Journal of pediatrics.* 2005; 146(3):429-31. Epub 2005/03/10.
145. David J, Wilson J, Woo P. Scleroderma 'en coup de sabre'. *Annals of the rheumatic diseases.* 1991; 50(4):260-2. Epub 1991/04/01.
146. Goldberg-Stern H, de Grauw T, Passo M, Ball WS, Jr. Parry-Romberg syndrome: follow-up imaging during suppressive therapy. *Neuroradiology.* 1997; 39(12):873-6. Epub 1998/02/11.
147. Obermoser G, Pfausler BE, Linder DM, Sepp NT. Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003; 49(3):543-6. Epub 2003/09/10.
148. Menascu S, Padeh S, Hoffman C, Ben-Zeev B. Parry-Romberg syndrome presenting as status migrainosus. *Pediatric neurology.* 2009; 40(4):321-3. Epub 2009/03/24.
149. Seifert F, Bien CG, Schellinger PD, Saake M, Blumcke I, Weigel D et al. Parry-Romberg syndrome with chronic focal encephalitis: two cases. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2011; 113(2):170-2. Epub 2010/11/26.
150. Stone J. Parry-Romberg syndrome: A global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology.* 2003; 61(5):674-6. Epub 2003/09/10.
151. Fain ET, Mannion M, Pope E, Young DW, Laxer RM, Cron RQ. Brain cavernomas associated with en coup de sabre linear



- scleroderma: Two case reports. *Pediatric rheumatology online journal*. 2011; 9:18. Epub 2011/08/02.
152. Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics*. 2006; 117(1):e132-6. Epub 2005/12/06.
  153. David J, Wilson J, Woo P. Scleroderma 'en coup de sabre'. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991; 50(4):260-2. Epub 1991/04/01.
  154. Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH. Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001; 70(3):382-5. Epub 2001/02/22.
  155. Korkmaz C, Adapinar B, Uysal S. Beneficial effect of immunosuppressive drugs on Parry-Romberg syndrome: a case report and review of the literature. *Southern medical journal*. 2005; 98(9):940-2. Epub 2005/10/13.
  156. Kakisaka Y, So NK, Jones SE, Wang ZI, Mosher JC, Alexopoulos AV et al. Intractable focal epilepsy contralateral to the side of facial atrophy in Parry-Romberg syndrome. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012; 33(1):165-8. Epub 2011/06/08.
  157. Unterberger I, Trinka E, Engelhardt K, Muigg A, Eller P, Wagner M et al. Linear scleroderma "en coup de sabre" coexisting with plaque-morphea: Neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003; 74(5):661-4. Epub 2003/04/18.
  158. Nitta Y, Sobue G. Progressive systemic sclerosis associated with multiple mononeuropathy. *Dermatology*. 1996; 193(1):22-6. Epub 1996/01/01.
  159. Moore ME, Burke JM, Hartman JH, Korenzwitt E. Lumbosacral plexopathy in a woman with CREST syndrome and vasculitis. *Arthritis and rheumatism*. 1989; 32(5):661-3. Epub 1989/05/01.
  160. Mouthon L, Halimi C, Dussaule Md JC, Cayre-Castel Md M, Guillemin L. Brachial plexopathy associated with diffuse edematous scleroderma. *Annales de medecine interne*. 2000; 151(4):303-5. Epub 2000/08/03.
  161. Nobuhara Y, Saito M, Goto R, Yoshidome Y, Kawamura M, Kasai T et al. Chronic progressive sensory ataxic neuropathy associated with limited systemic sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2006; 241(1-2):103-6. Epub 2005/12/13.
  162. Lucivero V, Mezzapesa DM, Petruzzellis M, Carella A, Lamberti P, Federico F. Ischaemic stroke in progressive systemic sclerosis. *Neurological sciences: Official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2004; 25(4):230-3. Epub 2004/11/19.
  163. Brown JJ, Murphy MJ. Transverse myelopathy in progressive systemic sclerosis. *Annals of neurology*. 1985; 17(6):615-7. Epub 1985/06/01.
  164. Torabi AM, Patel RK, Wolfe GI, Hughes CS, Mendelsohn DB, Trivedi JR. Transverse myelitis in systemic sclerosis. *Archives of neurology*. 2004; 61(1):126-8. Epub 2004/01/21.
  165. Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke: a journal of cerebral circulation*. 1991; 22(3):410-3. Epub 1991/03/01.
  166. Estey E, Lieberman A, Pinto R, Meltzer M, Ransohoff J. Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke: A journal of cerebral circulation*. 1979; 10(5):595-7. Epub 1979/09/01.
  167. Allanore Y, Zuber M, Kahan A. Brachial plexopathy associated with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2002; 21(5):401-2. Epub 2002/09/12.
  168. Corbo M, Nemni R, Iannaccone S, Quattrini A, Lodi M, Praderio L et al. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Clinical neuropathology*. 1993; 12(2):63-7. Epub 1993/03/01.
  169. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle & nerve*. 2003; 28(3):330-5. Epub 2003/08/21.
  170. Bandinelli F, Kaloudi O, Candelieri A, Conforti ML, Casale R, Cammarata S et al. Early detection of median nerve syndrome at the carpal tunnel with high-resolution 18 MHz ultrasonography in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010; 28(5 Suppl 62):S15-8. Epub 2010/11/26.
  171. Casale R, Frazzitta G, Fundaro C, Balbi P, Del Rosso A, Bertinotti L et al. Blink reflex discloses CNS dysfunction in neurologically asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004; 115(8):1917-20. Epub 2004/07/21.
  172. Mohammed RH, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2011; 31(5):667-71. Epub 2010/01/14.
  173. Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*. 2010; 13(1):61-7. Epub 2010/04/09.
  174. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39(12):1366-73. Epub 2001/01/04.
  175. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Castaldi A, Sardanelli F, Accardo S et al. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *Journal of the neurological sciences*. 1997; 152(1):63-71. Epub 1997/12/12.
  176. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(5):777-9. Epub 2005/04/19.
  177. Levy Y, Uziel Y, Zandman G, Rotman P, Amital H, Sherer Y et al. Response of vasculitic peripheral neuropathy to intravenous immunoglobulin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1051:779-86. Epub 2005/08/30.
  178. Dyck PJ, Hunder GG, Dyck PJ. A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology*. 1997; 49(6):1641-5. Epub 1997/12/31.
  179. Burke MJ, Carty JE. Trigeminal neuropathy as the presenting symptom of systemic sclerosis. *Postgraduate medical journal*. 1979; 55(644):423-5. Epub 1979/06/01.
  180. Jimenez-Moreno J, Selva-O'Callaghan A, Rovira-Canellas A, Solans-Laue R, Len O, Olias M et al. Trigeminal sensory neuropathy in systemic sclerosis. *British journal of rheumatology*. 1998; 37(5):587-9. Epub 1998/07/03.
  181. Knupp-Oliveira S, Cerinic MM. Polyneuropathy as initial manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999; 28(4):260-1. Epub 1999/09/30.
  182. Heald A. Progressive systemic sclerosis presenting as a case of trigeminal neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1989; 52(7):918-20. Epub 1989/07/01.
  183. Leichenko T, Herrick AL, Alani SM, Hilton RC, Jayson MI. Mononeuritis in two patients with limited cutaneous systemic sclerosis. *British journal of rheumatology*. 1994; 33(6):594-5. Epub 1994/06/01.
  184. Vicente A, Herrero C, Martin E, Valls J, Graus F, Mascaro JM. Trigeminal sensory-neuropathy in systemic sclerosis. *Clinical and experimental dermatology*. 1991; 16(5):403. Epub 1991/09/01.
  185. Fischhoff DK, Sirois D. Painful trigeminal neuropathy caused by severe mandibular resorption and nerve compression in a patient with systemic sclerosis: Case report and literature review.



- Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2000; 90(4):456-9. Epub 2000/10/12.
186. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Esteve E, Muller C, Khallouf R et al. Carpal tunnel syndrome and systemic sclerosis. *Dermatology*. 1992; 185(2):101-3. Epub 1992/01/01.
  187. Thurman RT, Jindal P, Wolff TW. Ulnar nerve compression in Guyon's canal caused by calcinosis in scleroderma. *The Journal of hand surgery*. 1991; 16(4):739-41. Epub 1991/07/01.
  188. Polio JL, Stern PJ. Digital nerve calcification in CREST syndrome. *The Journal of hand surgery*. 1989; 14(2 Pt 1):201-3. Epub 1989/03/01.
  189. Berth-Jones J, Coates PA, Graham-Brown RA, Burns DA. Neurological complications of systemic sclerosis – a report of three cases and review of the literature. *Clinical and experimental dermatology*. 1990; 15(2):91-4. Epub 1990/03/01.
  190. Barr WG, Blair SJ. Carpal tunnel syndrome as the initial manifestation of scleroderma. *The Journal of hand surgery*. 1988; 13(3):366-8. Epub 1988/05/01.
  191. Das CP, Prabhakar S, Lal V, Kharbanda PS. Scleroderma, stroke, optic neuropathy: A rare association. *Neurology India*. 2002; 50(4):504-7. Epub 2003/02/11.
  192. Herrick AL, Oogarah P, Brammah TB, Freemont AJ, Jayson MI. Nervous system involvement in association with vasculitis and anticardiolipin antibodies in a patient with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1994; 53(5):349-50. Epub 1994/05/01.
  193. Yusin J, Lewin K, Clements P. Thrombotic thrombocytopenia purpura in a patient with systemic sclerosis. *Journal of clinical rheumatology: Practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2001; 7(2):106-11. Epub 2006/10/14.
  194. Franciotta D, Zardini E, Caporali R, Piccolo L, Alberici E, Romani A et al. Systemic sclerosis in aquaporin-4 antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 303(1-2):139-41. Epub 2011/02/08.
  195. Pinheiro L, Freitas J, Lucas M, Victorino RM. Cerebellar atrophy in systemic sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004; 97(11):537-8. Epub 2004/11/03.
  196. Takahashi K. Systemic sclerosis with asymptomatic demyelination detected on brain MRI. *Intern Med*. 2010; 49(12):1255-6. Epub 2010/06/19.
  197. Wise TN, Ginzler EM. Scleroderma cerebritis, an unusual manifestation of progressive systemic sclerosis. *Diseases of the nervous system*. 1975; 36(2):60-2. Epub 1975/02/01.
  198. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: Recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*. 2012; 14(1):22-9. Epub 2011/11/23.
  199. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983; 62:335.
  200. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007; 100:485.
  201. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000; 133:600.
  202. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:1128.
  203. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990; 113:352.
  204. Beckett VL, Donadio JV Jr, Brennan LA Jr et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: A prospective study. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60:763.
  205. Rajendran PR, Molitor JA. Resolution of hypertensive encephalopathy and scleroderma renal crisis with an angiotensin receptor blocker. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11:205.
  206. Cheung WY, Gibson IW, Rush D et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45:930.
  207. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2828.
  208. O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: Diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18:411.
  209. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M et al. Skin thickness progression rate: A predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:104.
  210. Bleyer AJ, Donaldson LA, McIntosh M, Adams PL. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:1152.
  211. Gibney EM, Parikh CR, Jani A et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant*. 2004; 4:2027.
  212. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature. *Am J Transplant*. 2005; 5:2565.
  213. Chang YJ, Spiera H. Renal transplantation in scleroderma. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78:382.
  214. Cheung WY, Gibson IW, Rush D et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45:930.
  215. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2828.
  216. Turner R, Lipshutz W, Miller W et al. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci*. 1973; 265:191.
  217. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: A comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1989; 28:281.
  218. Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: Pathogenesis and management. *Gastroenterology*. 1980; 79:155.
  219. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:2437.
  220. Hendel L. Hydroxyproline in the oesophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis during omeprazole-induced healing of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5:471.
  221. Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992; 6:565.
  222. Hendel L, Aggestrup S, Stentoft P. Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21:799.
  223. Orringer MB, Orringer JS, Dabich L, Zarafonitis CJ. Combined Collis gastropasty – fundoplication operations for scleroderma reflux esophagitis. *Surgery*. 1981; 90:624.



224. Kahan A, Chaussade S, Gaudric M et al. The effect of cisapride on gastro-oesophageal dysfunction in systemic sclerosis: A controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 31:683.
225. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A et al. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology.* 1987; 93:311.
226. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:687.
227. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996; 335:290.
228. Kaye SA, Lim SG, Taylor M et al. Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol.* 1995; 34:265.
229. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med.* 1991; 325:1461.



# Doenças inflamatórias musculares

Fernando Henrique Carlos de Souza  
Samuel Katsuyuki Shinjo

## INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias musculares (idiopáticas) são um grupo heterogêneo de enfermidades autoimunes caracterizadas clinicamente por fraqueza muscular em consequência à inflamação dos músculos estriados. Dependendo dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, histológicos e evolutivos, subdividem-se em dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite por corpúsculo de inclusão (MCI), miopatia necrotizante autoimune, entre outras.<sup>1,2</sup>

São doenças raras e estima-se que a sua incidência anual varie de 0,5 a 8,4 casos por milhão de habitantes. No caso da DM, a idade dos doentes no início da doença segue uma distribuição bimodal, com um pico observado aos 10 a 15 anos e, outro, aos 40 a 55 anos de idade. No caso de PM, este se faz aos 40 a 55 anos, enquanto na MCI, geralmente com mais de 50 anos.<sup>1-4</sup> As mulheres são mais afetadas do que os homens (2:1), ao contrário do que se observa na MCI (2 homens:1 mulher).<sup>1-4</sup> No Brasil verificamos, tanto na DM como na PM, média de idade de aproximadamente 40 anos e predomínio em mulheres.<sup>5,6</sup>

Para o diagnóstico classificatório de DM e PM são utilizados os critérios de Bohan e Peter, de 1975,<sup>7,8</sup> conforme demonstrado na Tabela 26.1. Para melhorar a especificidade destes critérios, tem-se proposto a inclusão da ressonância magnética (RM) dos músculos estriados, assim como a identificação de autoanticorpos miosite-específicos (p. ex.: anticorpos antissintetases, anti-Mi-2, anti-SRP, anti-MDA-5).<sup>9</sup>

## FISIOPATOGENESE

A causa das doenças musculares inflamatórias continua desconhecida, mas diversas vias patogênicas têm sido descritas.

Uma possibilidade seria a ocorrência de uma agressão infecciosa ou, ainda, lesão microvascular na periferia da fibra muscular, levando à liberação de antígenos musculares.

**TABELA 26.1** Critérios classificatórios para dermatomiosite e polimiosite

Critérios	Definição
1. Fraqueza muscular	Proximal e simétrica dos membros (superiores/inferiores)
2. Aumento sérico de enzimas musculares	Creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT)
3. Evidência na eletromiografia	Triade característica: a) aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas pontiagudas positivas b) descargas espontâneas e bizarras de alta frequência c) unidades motoras polifásicas de baixa amplitude e curta duração
4. Evidência histológica	Variação no tamanho das fibras musculares, necrose e/ou regeneração das fibras musculares, presença de infiltrado inflamatório, além de atrofia das fibras musculares perifasciculares (no caso de dermatomiosite)
Achados dermatológicos	Heliótopo (lesões violáceas na região peripalpebral) Sinal e pápulas de Gottron (eritema nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos; pápulas eritematosas nas articulações interfalângianas proximais e metacarpofalângianas)

### ➔ Diagnóstico definitivo:

**Dermatomiosite:** achados dermatológicos com pelo menos 3 dos 4 critérios;

**Polimiosite:** 4 dos 4 critérios

### ➔ Diagnóstico provável:

**Dermatomiosite:** achados dermatológicos com 2 dos 4 critérios;

**Polimiosite:** 3 de 4 critérios



Outra seria a de mimetismo molecular entre determinantes antigênicos de agressores externos e epitopos encontrados em autoantígenos musculares. Estes seriam apresentados às células T por macrófagos presentes no músculo após a infecção ou lesão primária. A ativação e a proliferação dos linfócitos T resultam na produção de citocinas, como interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (INF- $\gamma$ ) que, por sua vez, ampliariam a resposta para macrófagos, provocando a secreção de IL-1 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas ativam novamente os linfócitos T, que passam a expressar moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classes I e II. Esse processo rapidamente se alastra, recrutando linfócitos B, produtores de anticorpos.

De um modo geral, a PM se caracteriza por um infiltrado de linfócitos T CD8+ e macrófagos em fibras musculares, os quais, por sua vez, expressam altos níveis de antígenos MHC classe I e liberam grânulos de perforina, resultando em lise das próprias fibras musculares.<sup>10</sup> Na DM, sugere-se um papel relevante dos linfócitos B na patogênese da doença, com base na detecção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos em junção dermoepiderme das lesões cutâneas e presença de linfócitos B ao redor de fibras musculares inflamadas e áreas perivasculares.<sup>11,12</sup>

## QUADRO CLÍNICO

Sintomas constitucionais, como fadiga persistente, perda de peso, febre e mialgia, podem estar presentes em aproximadamente metade dos pacientes com DM e PM no início da doença.<sup>5,6</sup> Entretanto a queixa clínica predominante é a presença de fraqueza muscular insidiosa (2 a 6 meses), progressiva, simétrica e proximal dos membros (superiores e/ou inferiores). Na ocasião do diagnóstico, aproximadamente 1/5 dos pacientes já se encontra acamado e quase metade, com algum grau de disfagia.<sup>5,6</sup> No caso de DM, aproximadamente 20% dos pacientes podem não ter comprometimento muscular: DM amiopática ou *sine* miosite. Estes casos cursam com alterações cutâneas típicas (heliótropo ou sinal/pápula de Gottron), porém sem aumento de nível sérico de enzimas musculares e sem evidência de miopatia inflamatória em biópsia muscular e/ou eletromiografia.

A musculatura faríngea pode ser acometida, causando disfagia superior, manifestada como dificuldade de início de deglutição, regurgitação nasal ou disfonia. Disfunção cricofaríngea pode resultar em disfagia, sendo mais comumente vista em pacientes com MCI.<sup>13</sup>

Manifestações extraesqueléticas podem estar presentes em doenças musculares inflamatórias idiopáticas, como as articulares, do trato gastrointestinal, cardíacas e pulmonares.<sup>5,6,9</sup> Até metade dos pacientes apresenta afecções articulares, na forma de artralguas e/ou artrites, porém de características não erosivas e/ou deformantes.<sup>5,6</sup>

O envolvimento pulmonar afeta 5%-47% dos pacientes, variando desde um quadro de dispneia, tosse, dor torácica, diminuição da tolerância aos exercícios físicos até a insuficiência respiratória, uma situação incomum.

Imagens radiológicas podem revelar doença pulmonar intersticial, achados em “vidro fosco”, opacidades lineares, consolidações e/ou micronódulos pulmonares.<sup>5,6</sup>

Na evolução da doença, mais de 50% dos pacientes apresentam algum grau de disfunção cardíaca, sendo o distúrbio de condução a principal alteração encontrada.

O comprometimento cutâneo é característico em DM, sendo o heliótropo (Figura 26.1) e as pápulas/sinal de Gottron (Figura 26.2) as lesões típicas que o definem. O heliótropo é caracterizado pela presença de manchas eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo ainda cursar com a presença de edema palpebral.

As pápulas de Gottron são caracterizadas pela presença de lesões hiperemiadas em regiões extensoras das metacarpofalângicas e interfalângicas. O sinal de Gottron tem a mesma distribuição que as pápulas de Gottron, além de incluir as lesões presentes nos cotovelos e joelhos.

Além destas lesões, pode ocorrer hiperqueratose e fissuras da região radial dos dedos e da palma das mãos, lembrando as “mãos de mecânico” (Figura 26.3), *rash* em face, pescoço, tórax anterior (sinal do “V” de decote, Figura 26.4), ombros e dorso (sinal do “xale”, Figura 26.5), além de fotossensibilidade, hipertrofia das cutículas (Figura 26.6) e eritemas periungueais (Figura 26.6).

Outro achado é a calcinose, que tipicamente ocorre em 40% das DMs juvenis, não sendo, porém, manifestação frequente



**FIGURA 26.1** Heliótropo. Manchas eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo cursar com edema local.



**FIGURA 26.2** Pápulas de Gottron. Pápulas violáceas nas superfícies extensoras das interfalângicas e metacarpofalângicas.





**FIGURA 26.3** “Mãos de mecânico.” Presença de hiperqueratose associada a áreas de fissuras, principalmente na região palmolateral dos dedos.

nos casos adultos. Úlceras e vasculites cutâneas, além de serem possíveis sinais da gravidade da doença, são áreas de infecções secundárias. A calcinose pode ocorrer nas regiões subcutânea e intramuscular e na fáscia. O fenômeno de Raynaud pode estar presente em 10%-15% dos pacientes.

A presença de acometimento articular (artrite) e pulmonar (intersticiopatia), febre no início da doença, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico” (Figura 26.3), em DM ou PM, constitui um grupo de pacientes com a chamada síndrome antissintetase. Além destes achados clínicos, estes pacientes apresentam autoanticorpos miosite-específicos denominados antissintetases, sendo o mais frequente o anti-Jo-1.

Diferentemente de pacientes com DM e PM, os indivíduos com MCI apresentam algumas peculiaridades. A MCI acomete mais homens em uma faixa etária caracteristicamente > 50 anos



**FIGURA 26.5** Sinal do “xale”.

de idade, evolui com fraqueza muscular tanto proximal quanto distal dos membros, de forma assimétrica e insidiosa, e é tipicamente refratária ao tratamento com corticosteroide e/ou imunossupressores habitualmente utilizados em DM e PM. Classicamente apresenta hipotrofia ou atrofia do antebraço associada à fraqueza dos músculos extensores e/ou flexores dos dedos, além de hipotrofia ou atrofia do quadríceps femoral. Embora a disfagia seja bastante frequente, costuma surgir mais tardiamente.

Alguns aspectos de história e exame clínico merecem ser ressaltados, uma vez que permitem o diagnóstico diferencial com outras enfermidades, bem como a presença de doenças associadas.

A idade do paciente é um dado fundamental, uma vez que doença com início após 50 anos de idade sugere MCI ou, ainda, um risco aumentado da presença de neoplasias, principalmente em pacientes com DM.<sup>14</sup>



**FIGURA 26.4** Sinal de “V” do decote.



**FIGURA 26.6** Hipertrofia cuticular e hiperemia periungueal.



Algumas medicações podem causar miopatias, como estatinas, fibratos, ácido nicotínico, corticosteroides, zidovudina (AZT), antimaláricos, colchicina, D-penicilamina, antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina, haloperidol), interferon- $\alpha$ , álcool etc.

Com a melhora das condições técnicas hospitalares, os antibióticos para o controle de infecções e a introdução de corticosteroides/imunossupressores, a sobrevida dos pacientes com DM ou PM melhorou significativamente. Até a década de 1950 mais de 70% morriam antes dos 5 anos de evolução. Na década de 1980, as estimativas mostravam uma expectativa de sobrevida superior a 80% em 10 anos, tendência que se vem confirmando em anos recentes.

Os fatores de mau prognóstico na ocasião do diagnóstico de DM ou PM definirão a conduta terapêutica inicial. São eles:

- Idade tardia na ocasião do diagnóstico da dermatomiosite ou polimiosite.
- Intervalo entre início dos sintomas e início do tratamento < 3 meses ou > 6 meses.
- Acometimento cardíaco.
- Acometimento pulmonar.
- História pessoal ou familiar de neoplasia.
- Paciente na cadeira de rodas ou acamado.
- Fraqueza proximal e distal dos membros.
- Presença de autoanticorpos antissintetases.
- Presença de vasculites cutâneas.
- Associação com a neoplasia.
- Presença de calcinose.
- Disfagia grave.

## EXAMES COMPLEMENTARES

### EXAMES LABORATORIAIS

O hemograma pode demonstrar anemia de doença crônica. Entretanto, sobretudo na DM, as anemias devem ser cuidadosamente investigadas, pois podem ser uma pista de neoplasia oculta.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) não são bons indicadores de atividade de doença, exceto doenças musculares inflamatórias idiopáticas acompanhadas de quadro articular e/ou pulmonar, como acontece em casos de síndrome antissintetase.

### ENZIMAS MUSCULARES

A CPK sérica é a enzima muscular mais sensível e específica, útil tanto no diagnóstico quanto na monitoração do tratamento, uma vez que diminui antes da melhora clínica e, na reativação da doença, seu aumento precede, na maioria das vezes, a fraqueza muscular.<sup>15</sup> Em geral, atinge até 50 vezes o limite superior da normalidade. Entretanto aumentos superiores a 100 vezes colocam o diagnóstico em questão, devendo-se fazer diagnóstico diferencial principalmente com rabdomiólise, hipotireoidismo e miopatia por estatinas. Na MCI, o aumento de CPK é mais discreto, normalmente < 10 vezes o limite superior da normalidade.<sup>16</sup>

A aldolase é também uma enzima utilizada e um pouco menos específica que a CPK, podendo estar elevada em doenças hepáticas e de outros órgãos.<sup>15</sup>

O nível sérico de desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) é ainda menos específico, mas pode auxiliar no monitoramento da atividade muscular em alguns pacientes com doenças musculares inflamatórias.<sup>15</sup>

## AUTOANTICORPOS

Os autoanticorpos podem ser divididos em 2 grupos:

- **Específicos para miosite:** autoanticorpos anti-aminoacil-tRNA sintetases (anti-Jo-1 [histidil-], anti-PL-7 [reônil-], anti-PL-12 [alanil-], anti-EJ [glicil-], anti-OJ [isoleucil-], entre outros), *anti-signal recognition particle* (anti-SRP), anti-Mi-2 *anti-melanoma differentiation associated protein 5*) e anti-MDA-5.
- **Associados à miosite:** autoanticorpos anti-Ro/SSA, anti-Ku, anti-PM-Scl. Estes autoanticorpos estão presentes em 50%-90% dos pacientes com doenças musculares inflamatórias idiopáticas, e a sua possível associação ao quadro clínico está ilustrada na Tabela 26.2.<sup>16-20</sup> Entre estes o mais frequente é o anti-Jo-1, que está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com a síndrome antissintetase.

## ELETROMIOGRAFIA

É uma técnica amplamente empregada no estudo das doenças que acometem o sistema musculoesquelético, pois permite sua classificação, localização e determinação de sua gravidade. Na

**TABELA 26.2** Autoanticorpos encontrados em doenças musculares inflamatórias idiopáticas e possíveis associações ao quadro clínico

Autoanticorpos	Clínica
Anti-M-2	DM adulto e juvenil. Associação a quadro cutâneo como sinal de "xale" e prognóstico bom
Anti-Jo-1	Síndrome antissintetase
Anti-PL-7	Síndrome antissintetase
Anti-PL-12	Síndrome antissintetase
Anti-OJ	Síndrome antissintetase
Anti-EJ	Síndrome antissintetase
Anti-KS	Síndrome antissintetase
Anti-Zo	Síndrome antissintetase
Anti-PM-Scl	Polimiosite-esclerodermia
Anti-SRP	Miosite grave, miopatia necrotizante, prognóstico ruim
Anti-Ku	Polimiosite-esclerodermia
Anti-Ro/SSA	Associação com anti-Jo-1, associação a intersticiopatia em DM
Anti-MDA-5	Associação com neoplasias, acometimento articular e pulmonar



investigação de uma fraqueza muscular, ajuda a diferenciar alterações neuropáticas de miopáticas e fornece subsídios para localizar as lesões neuropáticas: no sistema nervoso central, medula espinal, células do corno anterior da medula, nervo periférico ou na junção neuromuscular.<sup>20</sup>

Nas doenças musculares inflamatórias a eletromiografia pode mostrar padrão miopático característico: potenciais de unidade motora polifásicos de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas.

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE MÚSCULOS

É de grande valor para a avaliação, principalmente de pacientes com DM amiotrófica ou *sine* miosite. Além disso, auxilia na avaliação do grau de hipotrofia ou atrofia muscular, extensão de área de fibrose, substituição gordurosa e grau de inflamação muscular.<sup>21</sup> A Figura 26.7 ilustra a RM da musculatura das coxas de um paciente com DM. Nota-se a presença de área de edema/inflamação, além de área de fibrose muscular e substituição gordurosa.

## BIÓPSIA MUSCULAR

É essencial para definir o caráter inflamatório de uma miopatia, auxiliando na interpretação dos dados clínicos dos pacientes.<sup>22</sup>

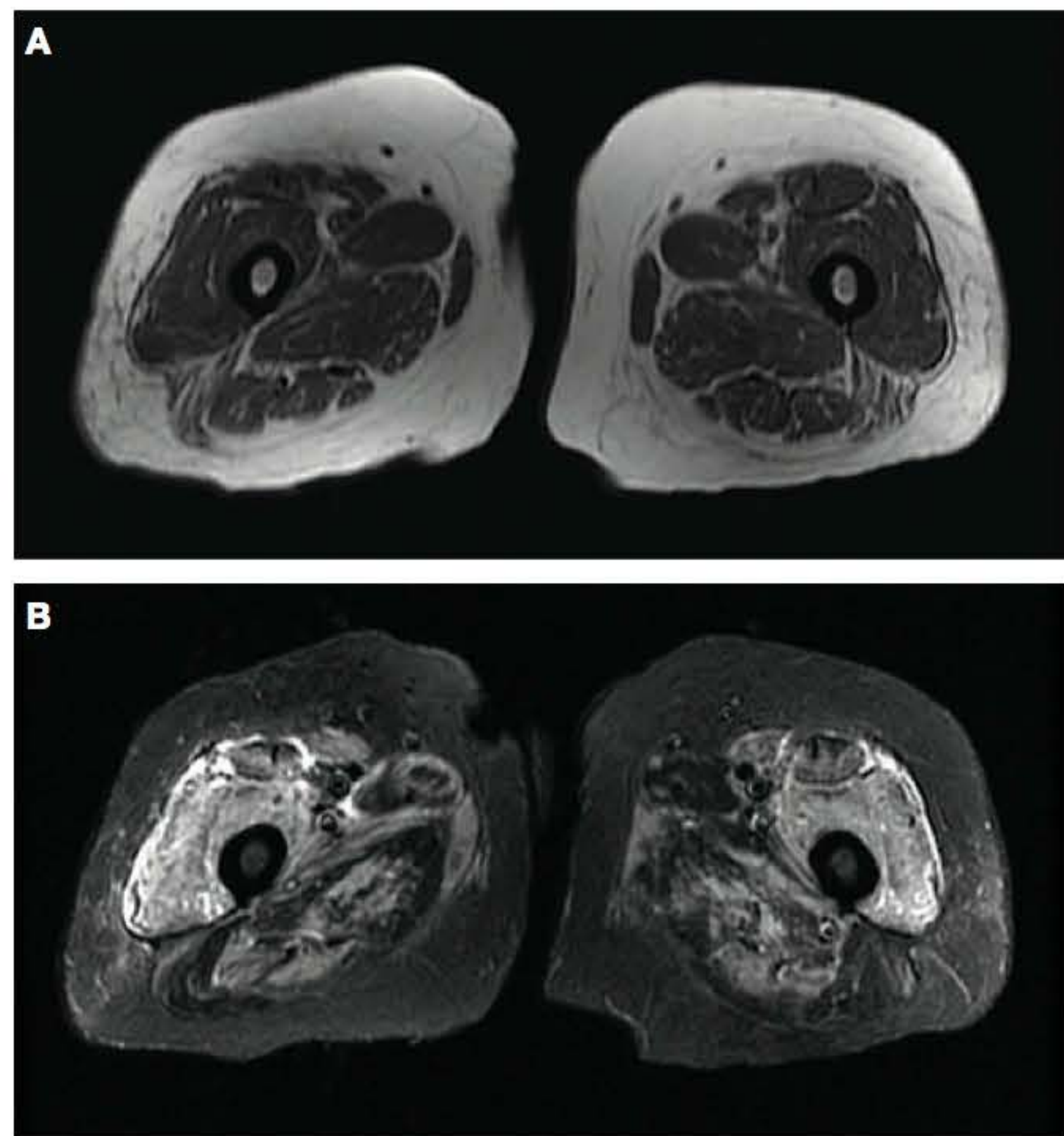
É o padrão-ouro na definição da PM, devendo ser realizada precocemente em todos os pacientes com diagnóstico sugestivo, principalmente por causa de diagnósticos diferenciais (p. ex.: distrofias musculares). Na DM pode não ser necessária,

principalmente quando há presença de lesões cutâneas típicas associadas à fraqueza muscular proximal dos membros, aumento sérico de enzimas musculares, presença de fraqueza e com eletromiografia evidenciando miopatia inflamatória.<sup>22</sup>

Quatro tipos de avaliação podem ser realizados em uma amostra de músculo: histológica, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e testes específicos para atividades enzimáticas ou presença de outras substâncias. O local da biópsia deve ser escolhido por meio da eletromiografia ou RM dos músculos. Em geral evita-se realizar a biópsia dos locais mais gravemente afetados, pois podem estar excessivamente necróticos ou fibróticos para a correta interpretação histopatológica.<sup>22</sup>

O principal achado histológico é a presença de infiltrado de células linfomononucleares na região endomisial ou perimisial, invadindo as fibras musculares não necróticas. Há presença de fibras musculares em degeneração, regeneração e necróticas. Em casos crônicos, há tendência de se observar presença de tecido conjuntivo fibroso endomisial ou perimisial, além de áreas de substituição gordurosa.

De um modo geral é possível observar diferenças histológicas em biópsias musculares de pacientes com DM e PM. No caso de PM, o infiltrado inflamatório tende a ser mais focal, com predomínio no endomísio e com invasão de fibras musculares não necróticas por linfócitos T CD8+. Na DM, em contraste, o infiltrado tende a ser constituído predominantemente por células B e T CD4+, predominando nas regiões perimisial e perivascular.<sup>22</sup> Na MCI são encontradas inclusões circulares avermelhadas (*rimmed vacuoles*). A Figura 26.8 ilustra os principais achados histológicos em doenças musculares inflamatórias idiopáticas.



**FIGURA 26.7** Ressonância magnética do terço médio das coxas em um corte transversal. Imagem em T1 (A); Imagem em STIR (B), ilustrando intensa área de inflamação/edema, principalmente dos quadríceps femorais.

## OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

Devem ser solicitados para diagnóstico diferencial com miopatias infecciosas (sorologia para toxoplasmose, HIV, vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 [HTLV-1] e hepatites B e C) e metabólicas (hormônio tireoestimulante [TSH], tiroxina livre [T4], paratormônio [PTH] intacto quando cálcio sérico anormal).

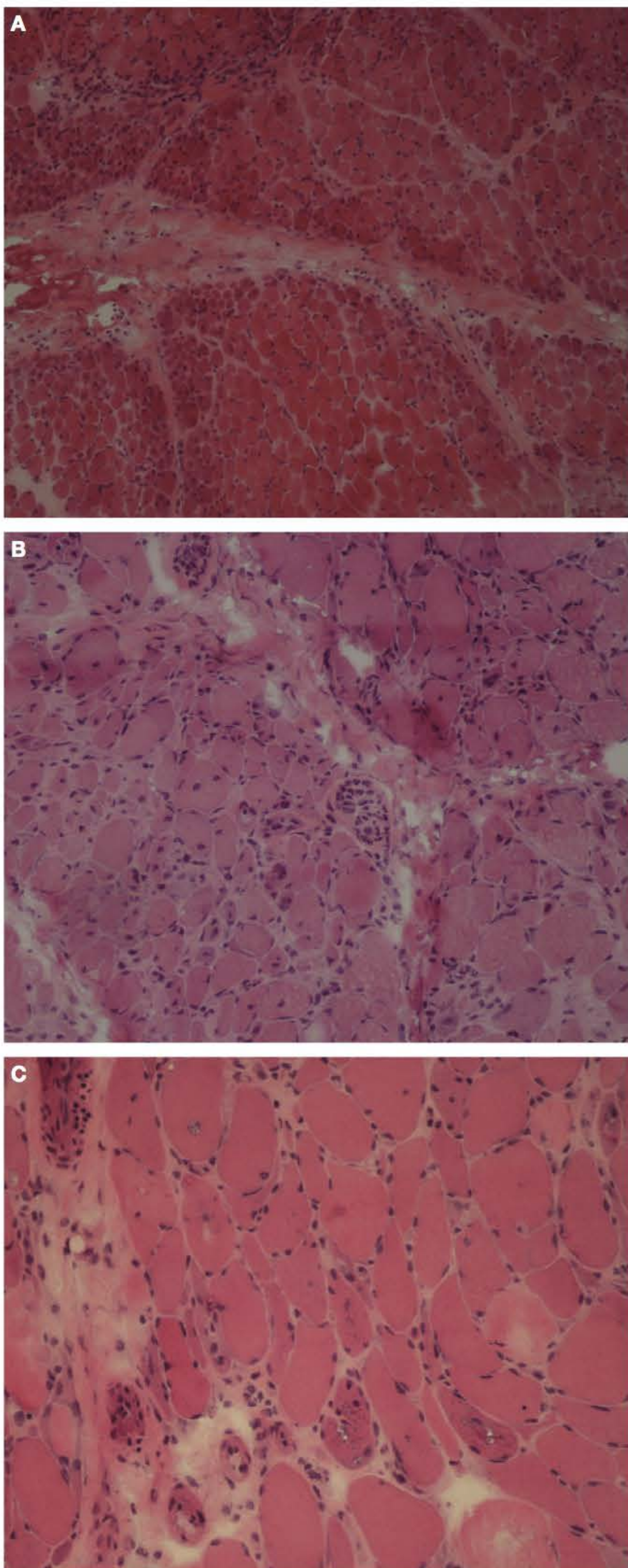
## EXAMES DIRECIONADOS PARA ACOMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS

Havendo a possibilidade de envolvimento pulmonar e podendo este ser inicialmente assintomático, sugerem-se, na abertura do quadro miopático para o diagnóstico precoce, tomografia de tórax de cortes finos, prova de função pulmonar completa, eletrocardiograma e ecocardiograma, devendo-se repeti-los a critério clínico.

## NEOPLASIAS

O risco de desenvolvimento de neoplasias em doenças musculares inflamatórias idiopáticas é maior do que na população em geral, principalmente na DM e nos primeiros anos após diagnóstico da doença.<sup>14</sup> Os fatores de risco descritos na literatura são: manifestações cutâneas atípicas, VHS persistentemente elevada, refratariedade ao tratamento em pacientes idosos, progressão rápida da fraqueza muscular, presença de autoanticorpos





**FIGURA 26.8** Biópsias musculares. **A.** Dermatomiosite: nota-se atrofia das fibras musculares perifasciculares. **B.** Polimiosite: presença de infiltrado inflamatório, além de fibras musculares necróticas e em regeneração. **C.** Miosite por corpúsculo de inclusão: presença de inclusões citoplasmáticas em fibras musculares.

miosite-específicos (anti-MDA-5), necrose cutânea ou eritema periungueal, disfagia, ausência de acometimento pulmonar e idade tardia no momento do diagnóstico da doença.<sup>14</sup> No nosso meio, na DM recém-diagnosticada, a idade tardia ao diagnóstico, principalmente no sexo feminino, foi um fator preditor da presença de malignidade.<sup>14</sup>

Para o rastreamento de neoplasias em doenças musculares inflamatórias sugerimos a seguinte rotina:

- Investigação de acordo com sinais e sintomas de neoplasia.
- **Pacientes sem achados clínicos sugestivos:** investigação para neoplasia oculta de acordo com o esperado para idade.
- **Pacientes com alto risco de neoplasia associada (tempo de diagnóstico de miopatia inflamatória < 5 anos, idade avançada na ocasião do diagnóstico, sintomas constitucionais, antecedente familiar importante para neoplasias):** ultrassonografia (US) transvaginal, mamografia, pesquisa de sangue oculto nas fezes, Ca-125, endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome.

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os principais diagnósticos diferenciais são:

- Toxoplasmose.
- **Endocrinopatias:** síndrome de Cushing, hipo/hipertireoidismo, hiperparatireoidismo.
- Miosite por corpúsculo de inclusão.
- Distrofias musculares.
- **Miopatias metabólicas:** doenças de depósitos de lipídios ou glicogênio, miopatias mitocondriais.
- Miopatias induzidas por drogas.
- Doenças de neurônio motor.
- Miastenia grave.

Em alguns casos, a história clínica e o exame físico direcionam para as possíveis causas confirmadas por exames complementares simples. Entretanto, muitas vezes, apenas a biópsia muscular com técnicas e colorações especiais define o diagnóstico.

### ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Uma vez que dermatomiosite e polimiosite são doenças raras, há poucos estudos controlados e randomizados, a maioria deles com poucos pacientes avaliados, de forma que ainda não está definida qual a melhor terapia. Propomos o tratamento descrito a seguir.

### CORTICOTERAPIA

Droga de escolha no tratamento inicial de DM e PM. Preconiza-se o uso de prednisona, via oral (VO), 1 mg/kg/dia. Em nosso serviço, o esquema de desmame de prednisona é realizado caso a caso, considerando-se comorbidades, resposta ao tratamento medicamentoso inicial proposto e gravidade à abertura do quadro miopático.

Pacientes inicialmente graves (disfagia com risco de broncoaspiração, doença pulmonar, insuficiência respiratória, acamados, vasculite cutânea) devem receber pulsoterapia com metilprednisolona 1 g, 1 vez ao dia, por 3-5 dias.



## IMUNOSSUPRESSORES

O uso de imunossupressores está indicado desde o início do tratamento para pacientes com fatores de mau prognóstico, quando não há resposta à corticoterapia e quando ocorre recidiva da doença na retirada da mesma.

Sugerimos:

- **Metotrexato (MTX):** inicia-se na dose de 7,5-10 mg/semana, podendo-se aumentar até 25 mg/semana. Recomenda-se associar ácido fólico 1 mg por dia ou 5 mg (1 vez por semana) e monitorar enzimas hepáticas e hemograma.
- **Azatioprina:** na dose de 2-3 mg/kg/dia. Também devem ser monitoradas enzimas hepáticas e hemograma. Associação de azatioprina com MTX está indicada na falha ou recidiva quando usada apenas uma das drogas.
- **Ciclosporina:** em casos resistentes a MTX e azatioprina, a ciclosporina pode substituir ou ser associada (dose máxima 3-5 mg/kg/dia). A pressão arterial sistêmica e nível sérico de creatinina devem ser cuidadosamente monitorados.
- **Ciclofosfamida:** 0,5-1 g/m<sup>2</sup> superfície corpórea, com dose mensal endovenosa por aproximadamente 6 meses reservada para casos de doença intersticial, como acontece nos casos de síndrome antissintetase.
- **Micofenolato de mofetil:** 2 a 3 g/dia em doses divididas, com estudos mostrando boa resposta em casos refratários.
- **Leflunomida:** dose de 20 mg/dia, em casos refratários, principalmente quando quadro articular associado.
- **Imunobiológicos:** os dados disponíveis presentes na literatura são escassos, de estudos abertos, principalmente séries e relatos de casos. Os bloqueadores do TNF apresentam resultados conflitantes, sem evidência de boa resposta ao tratamento. Recentemente tem sido considerado, em casos de DM e PM refratários, o uso de rituximabe, levando-se em conta o papel importante dos linfócitos B, bem como dos linfócitos T, na mediação da atividade das doenças musculares inflamatórias idiopáticas. Há, ainda, poucos relatos na literatura do uso de abatacepte e tocilizumabe, com descrições de boas respostas em doses e intervalos semelhantes aos utilizados na artrite reumatoide.<sup>23-25</sup>

## OUTROS TRATAMENTOS

Se houver infecção secundária em um doente inicialmente grave, para evitar a imunossupressão causada por pulsoterapia com corticosteroide e a depender da refratariedade à terapia inicialmente instituída, advogamos administração precoce de imunoglobulina intravenosa humana, na dose de 1 g/kg/dia durante 2 dias, havendo restrições naqueles com deficiência seletiva de imunoglobulina classe A (IgA) e insuficiência renal.<sup>26</sup>

Em pacientes com DM, a calcinose é muito mais frequente na faixa pediátrica, estando presente neste grupo em 10%-70% dos casos. Nos adultos é relatada ao redor de 20%, podendo preceder o diagnóstico da miopatia ou até surgir anos após. Em geral, o surgimento é mais comum entre o primeiro e o terceiro ano da doença.

O tratamento da calcinose em doenças musculares inflamatórias idiopáticas, principalmente na dermatomiosite, continua sendo um desafio, havendo poucas descrições na literatura, de

pouca evidência científica. Não se apresenta, até o momento, uma terapia altamente eficaz no combate e resolução desta comorbidade. Entretanto procedimentos cirúrgicos têm sido reservados às áreas extensas de calcificação, com incisão e drenagem local, mostrando resultados satisfatórios.

## TRATAMENTO DE COMORBIDADES

- **Reabilitação:** é de extrema importância e deve ser iniciada no diagnóstico para evitar retrações e atrofia musculares maiores. Atualmente a recomendação é de mobilização monitorizada precoce do paciente, sugerindo-se que o exercício possa exercer efeito anti-inflamatório sistêmico e local no musculoesquelético exercitado.<sup>27</sup>
- Identificamos alta prevalência de síndrome metabólica em pacientes com DM, sendo hipertensão prévia ao diagnóstico da miopatia fator determinante a seu desenvolvimento.<sup>28</sup> O tratamento precoce desta comorbidade faz-se imperativo para redução da morbimortalidade neste grupo de pacientes.
- **Prevenção de osteoporose:** bisfosfonatos, carbonato de cálcio na dose de 1.000–1.500 mg (diária) e vitamina D 800–1.200 UI (diária), principalmente nos usuários de corticosteroides.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10(3): 346-52.
2. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn*. 2010; 4(3):241-50.
3. Phillips B, Zilko PJ, Mataglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve*. 2000; 23(6): 970-2.
4. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000; 55(9): 1385-7.
5. Souza FH, Barros TB, Levy-Neto M, Shinjo SK. Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(6): 897-902.
6. Souza FH, Levy-Neto M, Shinjo SK. Prevalence of clinical and laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(5): 428-83.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt I. *N Engl J Med*. 1975; 292(7): 344-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt II. *N Engl J Med*. 1975; 292(8): 403-7.
9. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr., Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997; 9(6): 527-35.
10. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest*. 1996; 97(12): 2905-10.
11. Botet JC, Grau JM, Casademont J, Urbano-Marquez A, Rozman C. Characterization of mononuclear exudates in idiopathic inflammatory myopathies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988; 412(4):371-4.



12. Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: A view to the future from the bench-to-bedside. *J Neurol*. 2004; 251(6):651-7.
13. Langdon PC, Mulcahy K, Shepherd KL, Low VH, Mastaglia FL. Pharyngeal dysphagia in inflammatory muscle diseases resulting from impaired suprahyoid musculature. *Dysphagia*. 2012; 27(3): 408-1.
14. Souza FH, Shinjo SK. Newly diagnosed dermatomyositis in the elderly as predictor of malignancy. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(5):713-21.
15. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28(4): 859-90.
16. Medsger TA, Oddis CV. Inflammatory muscle disease. Clinical features. In: JH Klippel, PA Dieppe (eds.). *Rheumatology*. London: Mosby; 1994.
17. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(6): 692-9.
18. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003; 70(3): 161-8.
19. Cruellas MGP, Viana VST, Levy-Neto M, Souza FHC, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical association in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics*. 2013 (in press).
20. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, Christopher-Stine L. Anti-MDA5-associated dermatomyositis: Expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res*. 2013 (in press).
21. Mansukhani KA, Doshi BH. Interpretation of electroneuromyographic studies in diseases of neuromuscular junction and myopathies. *Neurol India*. 2008; 56(3):339-47.
22. Tonon C, Gramegna LL, Lodi R. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in the evaluation of neuromuscular disorders and fatigue. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22(suppl 3): S187-91.
23. Gazeley DJ, Cronin ME. Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011; 3(6): 315-24.
24. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest*. 1996; 97(12):2905-10.
25. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: An open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007; 34(9): 1864-8.
26. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(7):1344-6.
27. Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(4):431-2.
28. Dalakas MC, IIIa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-doses intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993; 329(27):1993-2000.



## Síndromes vasculíticas

Ana Luisa Garcia Calich

Isidio Calich

### INTRODUÇÃO

Desde a última edição deste livro, grandes avanços ocorreram no estudo das vasculites. O refinamento da imunopatologia e da imunogenética contribuiu significativamente para a melhor compreensão dessas doenças. Assim, elas puderam ser agrupadas de modo mais uniforme, permitindo uma classificação mais moderna e atual. Como consequência direta, obteve-se um grande benefício no seguimento e no tratamento dos pacientes.

Os consensos realizados para estudo das vasculites, visando a definir com mais precisão cada uma das entidades, também favoreceram mudanças na nomenclatura das doenças. A Tabela 27.1 procura familiarizar os leitores com essa nova nomenclatura, pois os novos nomes são utilizados no decorrer deste capítulo. As siglas usadas são as mesmas da literatura internacional e são repetidas várias vezes ao lado das respectivas doenças para que sejam automaticamente reconhecidas e facilmente memorizadas.

Entre os diferentes tópicos que compõem a reumatologia, um dos mais enigmáticos e de maior complexidade é, sem dúvida, o capítulo das vasculites. São vários os aspectos que compõem essa realidade. A rede vascular, um emaranhado de vasos arteriais e venosos, atinge todos os pontos do organismo, levando tanto material nutritivo e fundamental para o metabolismo celular quanto material nocivo e danoso, que põe em perigo a sobrevivência do tecido. Além disso, no interior dos vasos circula de maneira dinâmica e ininterrupta o material sanguíneo, com um número incontável de componentes, que se relacionam permanentemente e de cuja interação resultam os fenômenos fisiológicos, assim como os fisiopatológicos. Dois conjuntos importantes de elementos circulam no interior dos vasos: aqueles formados pelo próprio organismo, como as proteínas séricas (albumina, globulinas, fatores de coagulação, complemento, imunoglobulinas) e os que proveem do meio externo (proteínas alimentares, bactérias, vírus, drogas). Os agentes nocivos ao organismo absorvidos serão processados e eliminados pelo sistema de defesa.

**TABELA 27.1** Nomenclatura antiga, atual e abreviatura (sigla) das principais vasculites

Nomenclatura antiga	Nomenclatura atual	Sigla
Síndrome de Churg-Strauss	Poliangiíte granulomatosa eosinofílica	EGPA
Granulomatose de Wegener	Poliangiíte granulomatosa	GPA
Poliangiíte microscópica	Poliangiíte microscópica (inalterada)	MPA
Púrpura de Henoch-Schoenlein	Vasculite por IgA	Vasculite por IgA
Síndrome de Good-Pasture	Doença por anti-GBM (membrana basal glomerular)	anti-GBM
Poliarterite nodosa clássica	Poliarterite nodosa	PAN
Poliarterite nodosa cutânea	Poliarterite cutânea	CPAN
Arterite temporal	Arterite de células gigantes	GCA
Arterite Takayasu	Arterite Takayasu (inalterada)	TA



Quando isso não ocorre, as consequências são danosas, resultando em doenças. Se os fenômenos patológicos ocorrerem dentro dos vasos, com agressão de suas paredes, as consequências serão as vasculites.

O conceito de vasculite baseia-se fundamentalmente em aspectos histopatológicos: ao microscópio, observa-se necrose da parede do vaso, acompanhada de proliferação endotelial e acúmulo de células inflamatórias (neutrófilos e/ou linfócitos) em torno da lesão (Figura 27.1). A presença desses achados firma o diagnóstico de vasculite, mas, como o processo é dinâmico e as lesões são segmentares, muitas vezes eles são inconclusivos, e nesse caso o diagnóstico deve ser feito pelos dados clínicos e de exames subsidiários (Tabela 27.2).

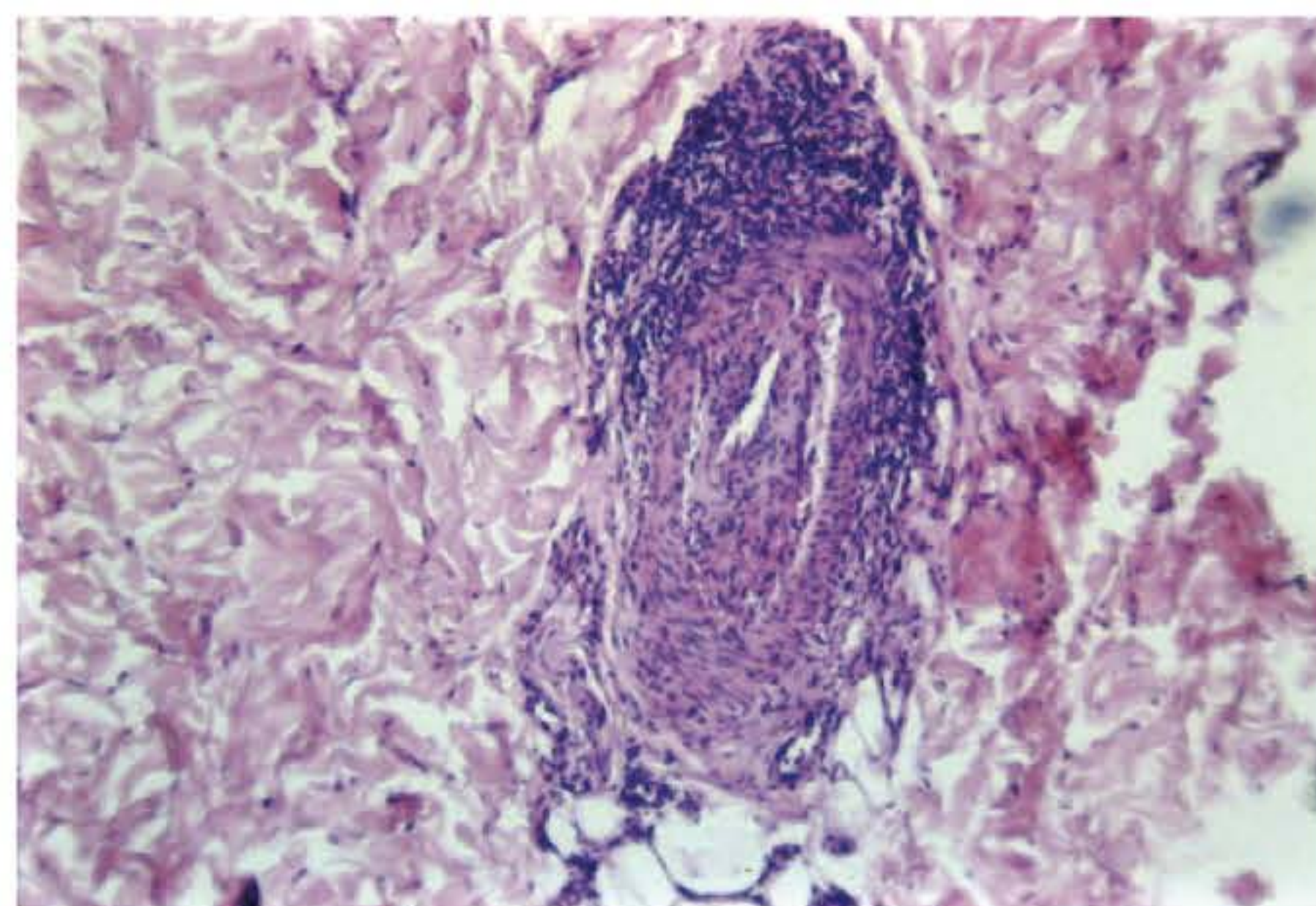
**TABELA 27.2** Outras síndromes também consideradas primárias

Nomenclatura	Sigla
Doença de Behçet	BD
Síndrome de Cogan	CS
Urticária vasculítica hipocomplementêmica	
Angiite leucocitoclástica cutânea	

## EPIDEMIOLOGIA

As vasculites primárias têm baixa incidência na população, mas não chegam a ser uma raridade. Como as casuísticas dos centros de referência são pequenas, os estudos sobre formas de aparecimento, fatores desencadeantes e prognóstico são ainda bastante incompletos, fatores que impedem uma definição mais precisa de cada doença. Inúmeras tentativas de agrupar as doenças de acordo com suas características, calibre do vaso acometido e tipo histológico já foram feitas, mas até hoje nenhuma classificação satisfaz plenamente, e todas admitem críticas e correções.

A prevalência das vasculites varia de acordo com as observações feitas em diferentes países.<sup>1</sup> Na Europa, estudo comparativo

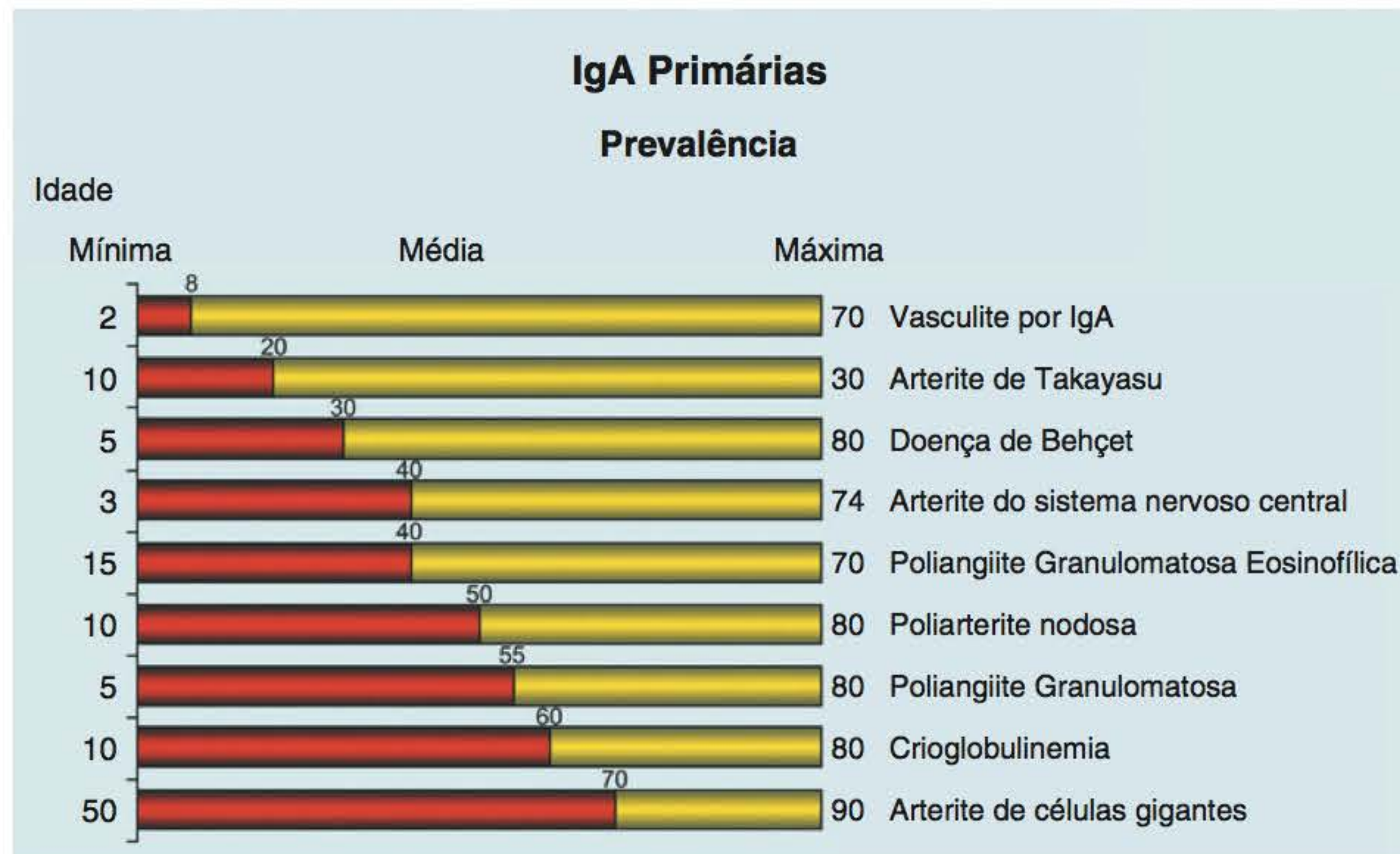


**FIGURA 27.1** Arterite: aspecto histopatológico. Observa-se intensa proliferação endotelial, necrose fibrinoide da camada média muscular e proliferação da adventícia.

na Espanha, a poliangiíte granulomatosa (GPA) predomina na Noruega e na Alemanha, enquanto a poliangiíte microscópica é mais prevalente na Espanha. Com relação à idade de apresentação, existe uma variação muito grande conforme o tipo de vasculite sistêmica. A vasculite por IgA predomina em crianças, a arterite Takayasu (TA), em adultos com menos de 50 anos, e a arterite de células gigantes (GCA), em adultos com mais de 50 anos. A Figura 27.2 mostra os limites (idades mínima e máxima), assim como a média de apresentação das principais vasculites sistêmicas primárias. Nenhum fator etiológico comum foi identificado nas vasculites. Somente os vírus das hepatites B e C têm permitido correlação com a poliarterite nodosa (PAN) e a crioglobulinemia, respectivamente. Enquanto em uma população de 1 milhão de ingleses ocorrem 4,6 casos de PAN, em um mesmo número de esquimós do Alasca, em períodos hiperendêmicos de hepatite B, registram-se 77 casos. A correlação com a presença somente do anticorpo anti-HBsAg já não é tão significativa, fato que sinaliza para uma infecção recente para a instalação da vasculite. A Doença de Behçet (BD), descrita na Europa no começo do século XX, tem sido encontrada principalmente no Oriente Médio, região do Mediterrâneo, Coreia, Japão e China. Os pacientes da Coreia apresentam maior incidência de lesões oculares, enquanto os portadores ocidentais apresentam baixa positividade no teste de patergia. Observa-se ainda que, comparados com os ingleses, os doentes japoneses apresentam idade mais avançada e maior incidência de pan-uveíte. E, com relação às lesões vasculares (tromboflebitides, trombozes), tem sido verificada uma significativa associação com hiper-homocisteinemia.

Outros agentes microbianos ou ambientais – como citomegalovírus, estreptococos e anfetaminas – são ocasionalmente referidos como desencadeadores de vasculites. É observado também que a Doença de Kawasaki (KD) tem caráter epidêmico em certas estações do ano; infecções pulmonares têm sido apontadas como responsáveis pelo aparecimento da poliangiíte granulomatosa (GPA), poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA) e da vasculite por IgA, enquanto a tuberculose e arterite Takayasu (TA) têm sido associadas em vários trabalhos, não sendo infrequente observar tuberculose ativa pulmonar e TA. Na vasculite por IgA ocorrem certas alterações sorológicas sugerindo infecção por *Bartonella henselae* precedendo o quadro, mas, por outro lado, os estudos mostram não haver correlação da doença com parvovírus 19 e 9. Alguns ensaios terapêuticos mostram a participação de fatores ambientais e infecciosos no aparecimento das vasculites. O uso profilático de sulfametoxazol/trimetoprim na poliangiíte granulomatosa (GPA) diminuiu o número de recidivas, e o uso de penicilina reduz os episódios de artrite na Doença de Behçet (BD). Nos últimos anos, o avanço nos métodos laboratoriais relacionados aos agentes infecciosos permitiu identificar fragmentos de bactérias que não eram observados pelos métodos convencionais de cultura e histopatologia. A biologia molecular, por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR) e do uso de sondas, permite caracterizar a sequência do genoma de uma determinada bactéria, fungo ou vírus e assim evidenciar a participação desses agentes nos processos inflamatórios. Tenta-se correlacionar as vasculites a determinantes genéticos comuns, pelo sistema antígenos leucocitários de histocompatibilidade (HLA). Poucos





**FIGURA 27.2** Idades mínima e máxima com a respectiva média de apresentação das principais vasculites sistêmicas primárias.

trabalhos mostram maior frequência de HLA B2 em poliangiíte granulomatosa (GPA), HLA BW2, HLA B52 e HLA DR4 em arterite Takayasu (TA) e HLA B51 e B15 em Doença de Behçet (BD). Aspectos raciais e ligados ao sexo influem no aparecimento das vasculites. Enquanto poliarterite nodosa (PAN), poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA) e poliangiíte granulomatosa (GPA) predominam no sexo masculino (na Doença de Behçet ocorre com maior gravidade), no sexo feminino observa-se maior incidência de arterite Takayasu (80%) e arterite de células gigantes (GCA).<sup>1</sup> Além disso, o maior número de portadores de arterite Takayasu (TA) é encontrado entre os povos orientais, o que aponta para uma herança genética no aparecimento da doença. Apesar de certas evidências indicarem as infecções como agentes iniciadores das síndromes vasculíticas, fatores genéticos parecem determinar diretamente o aparecimento dessas doenças, através dos mecanismos imunopatogênicos. A Doença de Kawasaki (KD) é mais prevalente no Japão, seguido, pela ordem, de China, Estados Unidos e Inglaterra. As crianças masculinas com menos de 4 anos são as mais afetadas, e as complicações coronarianas ocorrem mais frequentemente quanto menor a faixa etária. Apesar da importância clínica sugerindo um processo infeccioso inicial, nenhum agente foi ainda identificado. A única correlação consistente até o momento é a presença de alelos secretores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e suscetibilidade à doença, sugerindo uma participação genética.<sup>2</sup>

## FISIOPATOGENIA

Observações clínicas e dados laboratoriais têm sugerido que o desencadeamento do processo inflamatório nas doenças autoimunes seja provocado por um antígeno exógeno, mais provavelmente infeccioso, e por drogas. A partir desse ponto, uma sequência de eventos imunológicos determina o aparecimento

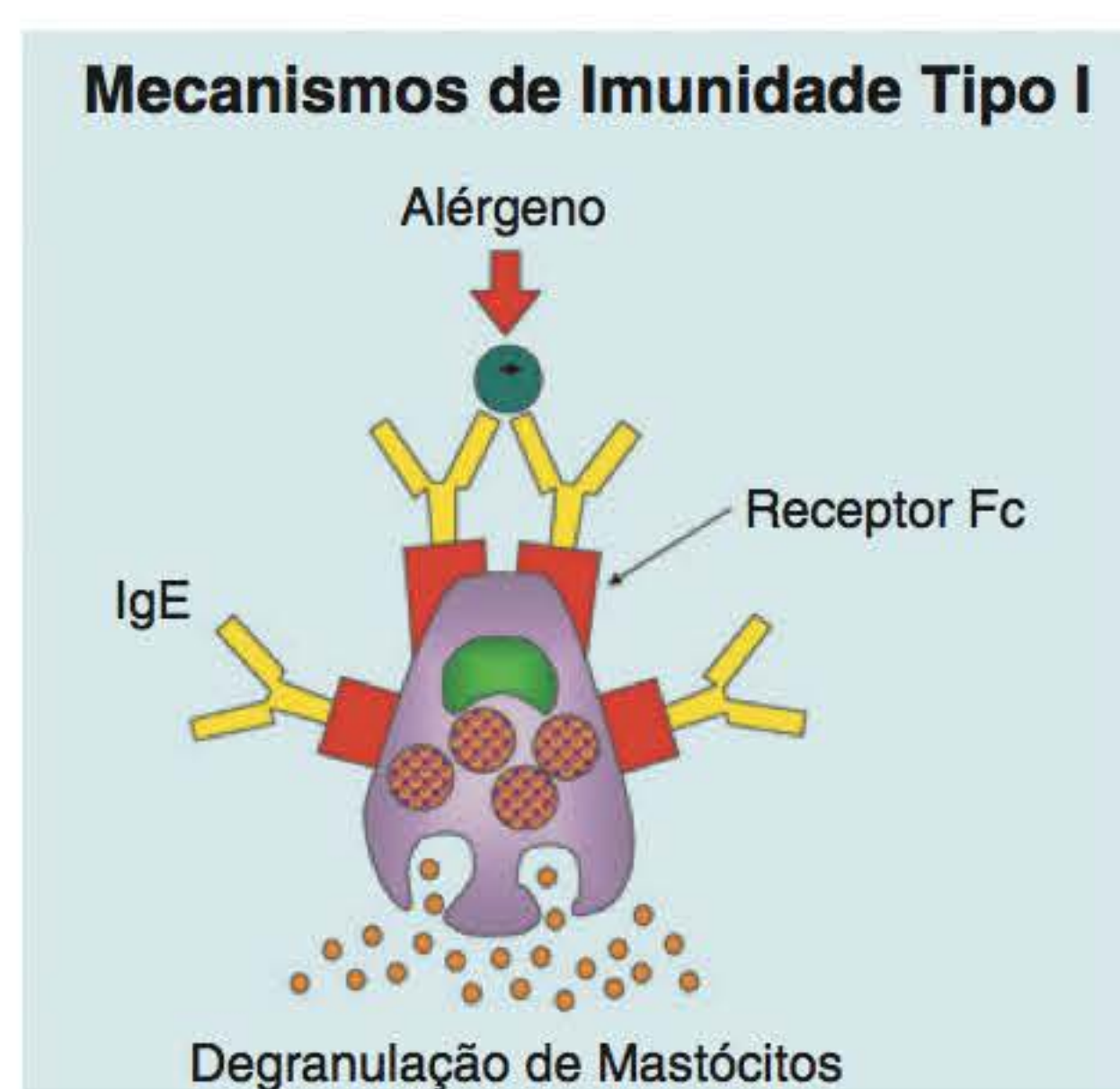
da vasculite. Vários elementos celulares participam do processo, tais como plaquetas, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos/macrófagos e certos mediadores da inflamação, como leucotrienos, prostaglandinas (tromboxano, prostaciclina), serotonina, bradicininas, interferon, TNF, fatores quimiotáticos, proteínas do sistema de coagulação, complemento sérico etc. A participação desses elementos ocorre de forma sequencial, dinâmica, e cada um poderá estar presente nas várias etapas do processo inflamatório que resulta em lesão vascular. Avanços mais recentes sobre o comportamento da célula endotelial proporcionaram melhor compreensão sobre os fenômenos inflamatórios que levam ao aparecimento das vasculites. Essa célula tem um papel fisiológico ativo, além de servir como revestimento interno dos vasos sanguíneos. Ela sintetiza prostaciclina, óxido nítrico, *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) e moléculas de adesão. Sua ativação é decorrente de estimulação por citocinas (interleucina 1 [IL-1], interferon-gama [IFN- $\gamma$ ], TNF- $\alpha$ ), endotoxinas, atrito celular e hipóxia, interagindo com células (leucócitos e plaquetas) e com o sistema de coagulação. As moléculas de adesão são proteínas de membrana cujo papel principal é facilitar a ligação da célula endotelial a células que transitam pelo sangue, como leucócitos e plaquetas, as quais possuem também moléculas semelhantes chamadas de ligantes. Três tipos dessas moléculas são conhecidos: a família dos supergenes de imunoglobulinas (molécula de adesão intercelular [ICAM], molécula de adesão vascular [VCAM]); as integrinas (ligantes da membrana celular de leucócitos, linfócitos, macrófagos, fibroblastos e plaquetas); e as selectinas, encontradas tanto na célula endotelial como nos leucócitos e plaquetas. A prostaciclina tem o papel de impedir a aderência de células (plaquetas) com a membrana endotelial, assim como atua negativamente sobre os fatores de coagulação. Sua ação é oposta à do tromboxano plaquetário. O óxido nítrico é resultante da ativação da enzima sintetase sobre oxigênio e nitrogênio da L-arginina, e o processo é iniciado e ativado pela ação da IL-1 e



do TNF- $\alpha$ . O EDRF atua mantendo o calibre do vaso e facilitando o fluxo sanguíneo. Mecanismos que interfiram em algum segmento do processo de ativação do endotélio podem ser suficientes para modificar o equilíbrio entre os territórios intravascular e endotelial, dando origem a uma série de eventos fisiopatológicos que caracterizam histologicamente as vasculites. As alterações clínicas, laboratoriais e histopatológicas diferem entre as vasculites primárias. Desse modo, não é possível raciocinar de uma maneira uniforme quanto aos mecanismos imunológicos envolvidos no processo, assim como explicar claramente a ordem exata da participação dos elementos envolvidos, tanto celulares como plasmáticos. Entretanto, alguns dados de natureza laboratorial e tecidual permitem identificar a participação de certos mecanismos imunológicos, anteriormente chamados de hipersensibilidade (classificação de Gell e Coombs), que ocorrem nas vasculites.<sup>3</sup>

### MECANISMO TIPO I: PARTICIPAÇÃO DE EOSINÓFILOS E MASTÓCITOS E IMUNOGLOBULINA IGE

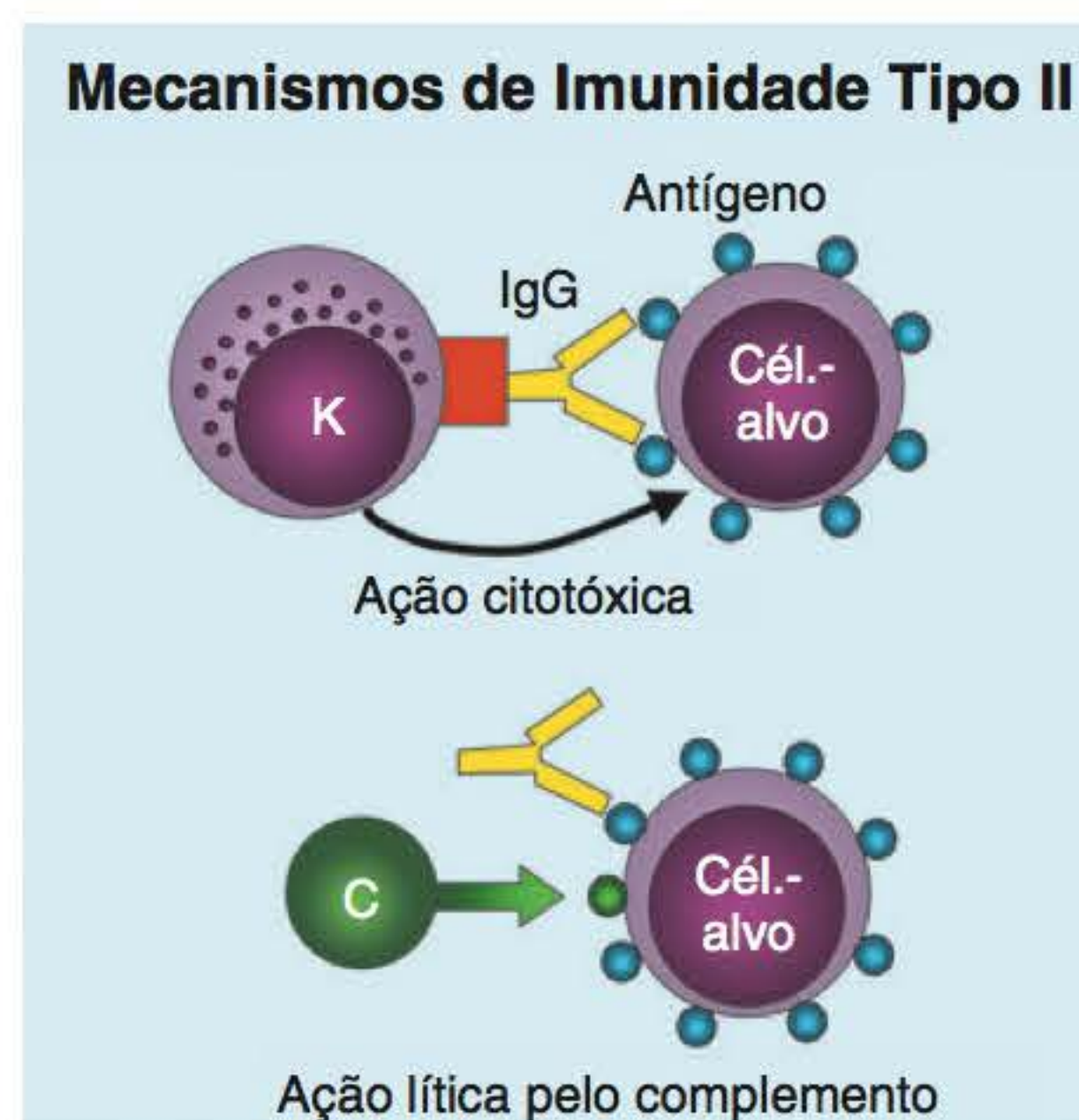
A doença é deflagrada após a interação do antígeno (infeccioso, droga, autoantígeno) com a IgE específica, provocando a degranulação de mastócitos, com consequente liberação de substâncias vasoativas, como histamina e serotonina. A vasculite primária mais relacionada a esse mecanismo é a poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA). Ocorrem fenômenos alérgicos cutâneos e viscerais, e o pulmão é o órgão mais frequentemente acometido. A participação desse mecanismo nas vasculites é comprovada pela presença de intenso infiltrado eosinofílico no nível da lesão tecidual. A célula Th2 do sistema imune participa desse processo por meio da linfocina IL-5. Essa célula também produz IL-4 e IL-10, que têm um papel inibidor sobre a célula Th1, de modo a desequilibrar ainda mais o sistema imune (Figura 27.3).



**FIGURA 27.3** Mecanismo tipo 1. Participam o agente desencadeante, chamado alérgeno, que interage com o anticorpo específico IgE, e o mastócito, cuja degranulação libera substâncias vasoativas (histamina e serotonina). Esse processo inflamatório atrai eosinófilos, que se acumulam ao redor da lesão. Esse mecanismo participa do processo inflamatório na poliangiíte granulomatosa eosinofílica.

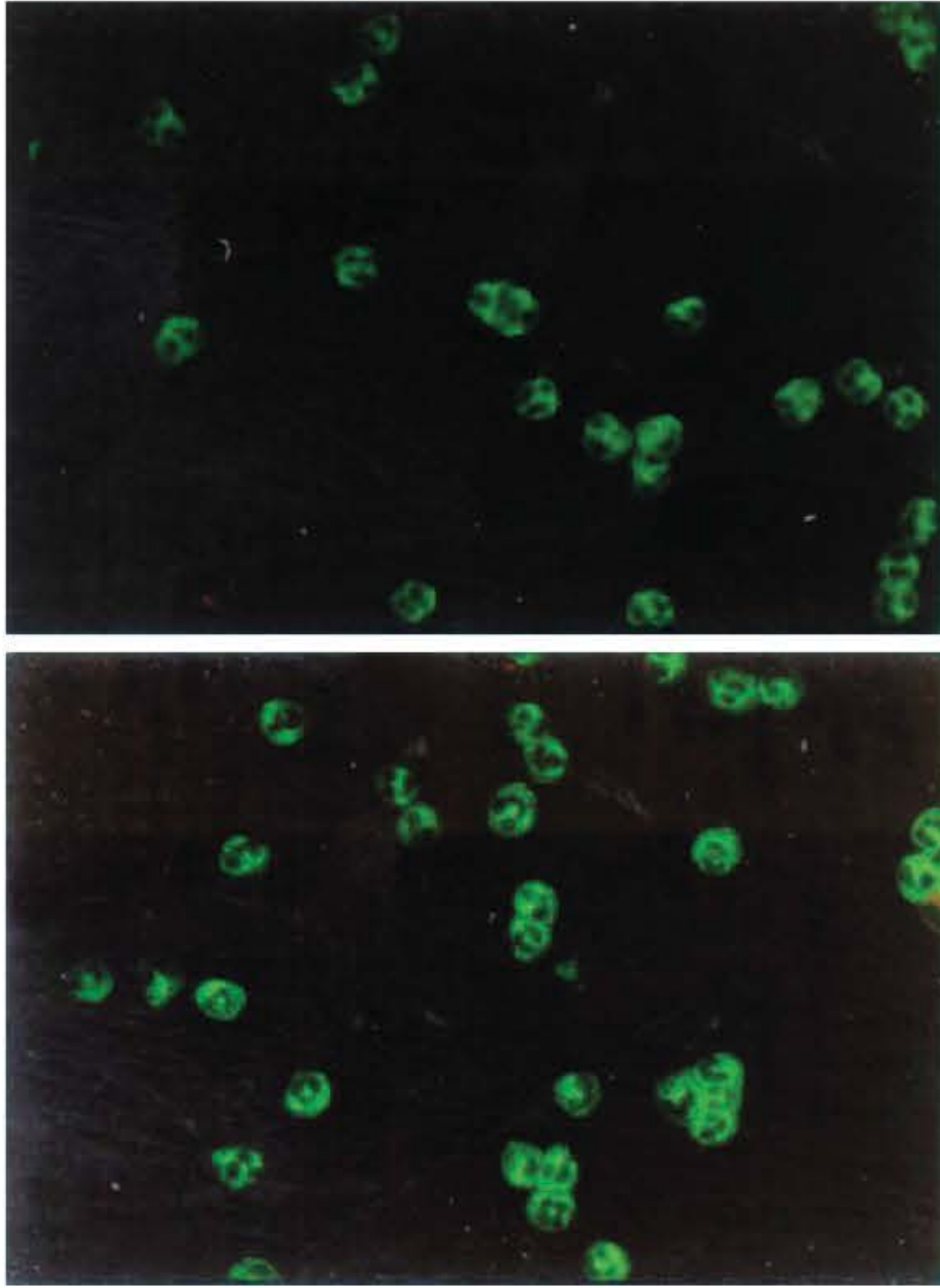
### MECANISMO TIPO II: ANTICORPO CONTRA ANTÍGENOS DE MEMBRANA OU CITOPLASMA CELULAR

A resposta imunológica ocorre contra receptores de superfície da célula-alvo. O processo se dá por meio de dois mecanismos. No primeiro, o anticorpo encontra-se ligado pela porção Fc à célula assassina (*killer cell*). Quando o receptor é reconhecido pelo anticorpo específico, a célula assassina é ativada e libera vários mediadores com ação citotóxica para a célula-alvo. No segundo mecanismo, o anticorpo específico livre interage com o receptor da célula-alvo e ativa o sistema complemento, o qual, pelo complexo C5-C9, exerce um efeito tóxico-lítico contra a célula-alvo (Figura 27.4). A identificação de um anticorpo com essas características e função trouxe grandes avanços na compreensão da fisiopatogênese das vasculites sistêmicas, em especial da poliangiíte granulomatosa e da poliangiíte microscópica. Esses anticorpos (c-ANCA e p-ANCA) reagem com antígenos de grânulos azurófilos citoplasmáticos de neutrófilos, proteinase-3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO), que são translocados para a membrana dos neutrófilos após ativação celular por citocinas, principalmente pelo TNF- $\alpha$ . A identificação desses anticorpos pode ser feita por imunofluorescência e por ELISA (Figura 27.5). Outros antígenos citoplasmáticos que interagem com anticorpo ANCA têm sido identificados, como elastase, catepsina G e ferritina, mas ainda não se conhece adequadamente seu papel nas doenças. Admite-se que infecção e fatores genéticos funcionem como mecanismos desencadeantes da migração dos antígenos granulares para a membrana celular, estimulando a produção de anticorpos (ANCA). A interação antígeno-anticorpo ativa neutrófilos, os quais liberam produtos (radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíticas) e apresentam moléculas de adesão, resultando na ligação neutrófilo-endotélio. A ação desses elementos, mais as citocinas liberadas por linfócitos e monócitos, determina a lesão da célula endotelial (Figura 27.6). Por sua vez, a célula endotelial também é ativada, produzindo IL-8



**FIGURA 27.4** Mecanismo tipo II. Ocorrem duas formas de atuação do sistema imune contra a célula-alvo. Na primeira (acima) ocorre a participação da célula assassina (K) e do anticorpo específico contra o receptor antigênico. Na outra forma (abaixo) participam anticorpo específico contra o receptor da célula-alvo e complemento ativado, cujo complexo C5-C9 exerce seu papel lítico.





**FIGURA 27.5** Mecanismo tipo II. Acima, p-ANCA (perinuclear), e abaixo, c-ANCA (citoplasmático), revelados pela técnica de imunofluorescência. (Lâminas cedidas pelo Dr. Carlos Alberto von Mühlen.)

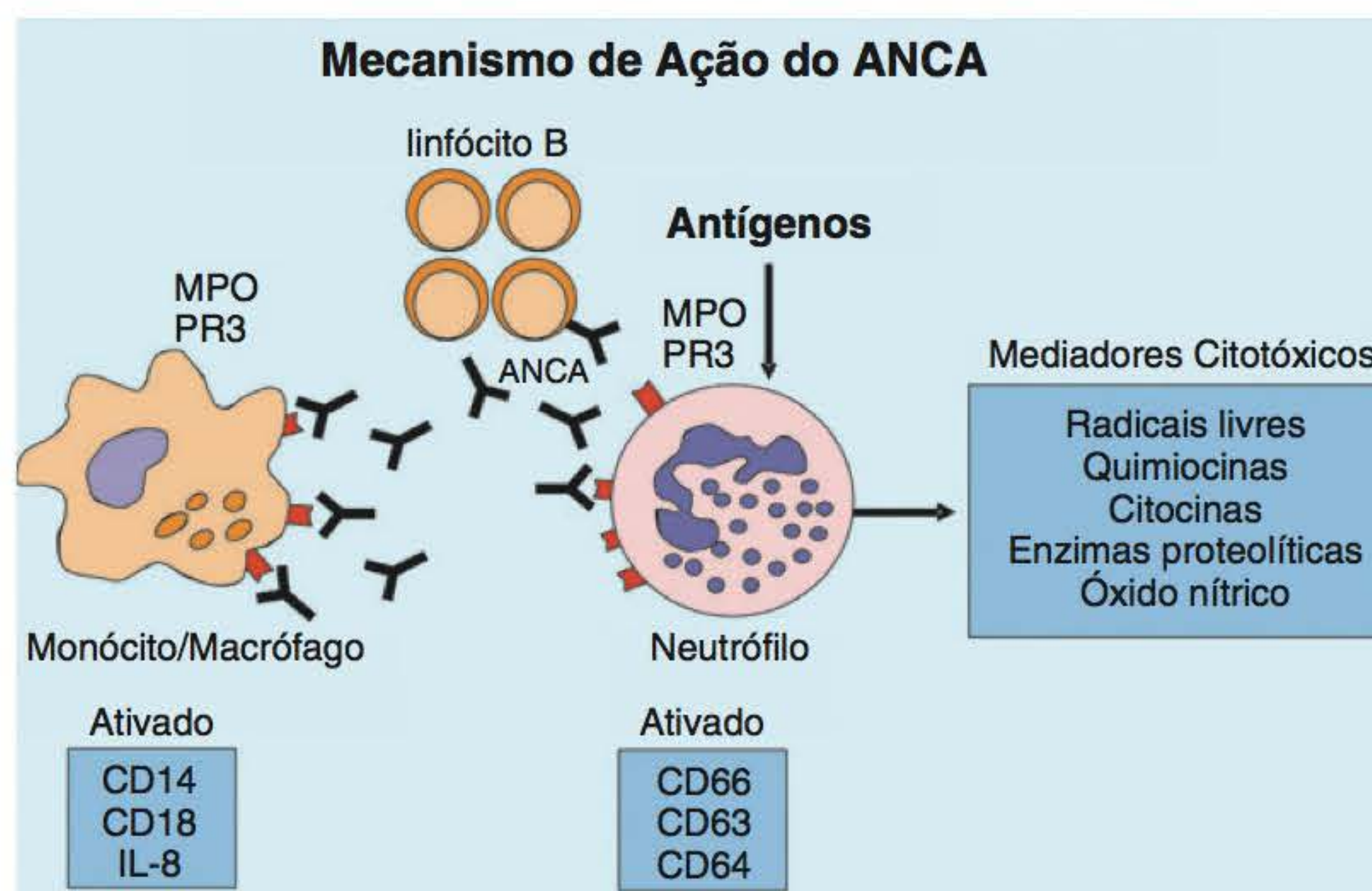
e moléculas de superfície (ICAM), permitindo maior ligação com o neutrófilo (Figura 27.7). O processo pode ser ampliado pela ação inibitória do ANCA sobre enzimas como alfa-1-antitripsina e ceruloplasmina, favorecendo a destruição proteica. A evidência de que o ANCA exerce um papel patogênico é verificada experimentalmente em animais, em que sua administração

endovenosa induz o aparecimento de vasculite necrotizante. Outro tipo de anticorpo antimembrana celular tem recebido especial atenção nos últimos anos: é o anticorpo antiendotélio, encontrado no soro de certas vasculites, tais como GPA, Doença de Kawasaki (KD) e poliangiíte microscópica (MPA). Sua identificação pode ser feita por imunofluorescência, por ELISA (radioimunoensaio) com antígeno de veia umbilical e por fluorescência de células ativadas selecionadas (FACS). O antígeno não está ainda identificado, o que limita uma explicação clara quanto a seu papel fisiopatológico. Algumas vezes ele é confundido com o anticorpo antifosfolípide por reagir contra o cofator beta-2-glicoproteína I. Esse anticorpo pode ativar complemento pela sua porção Fc e produzir dano da célula endotelial, além de favorecer a formação de trombos. A produção desses anticorpos pode estar relacionada ao aparecimento de antígenos da célula endotelial, induzidos pela ação de certas citocinas, como  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 e IFN- $\gamma$ .

### MECANISMO TIPO III: MEDIADO POR IMUNOCOMPLEXOS

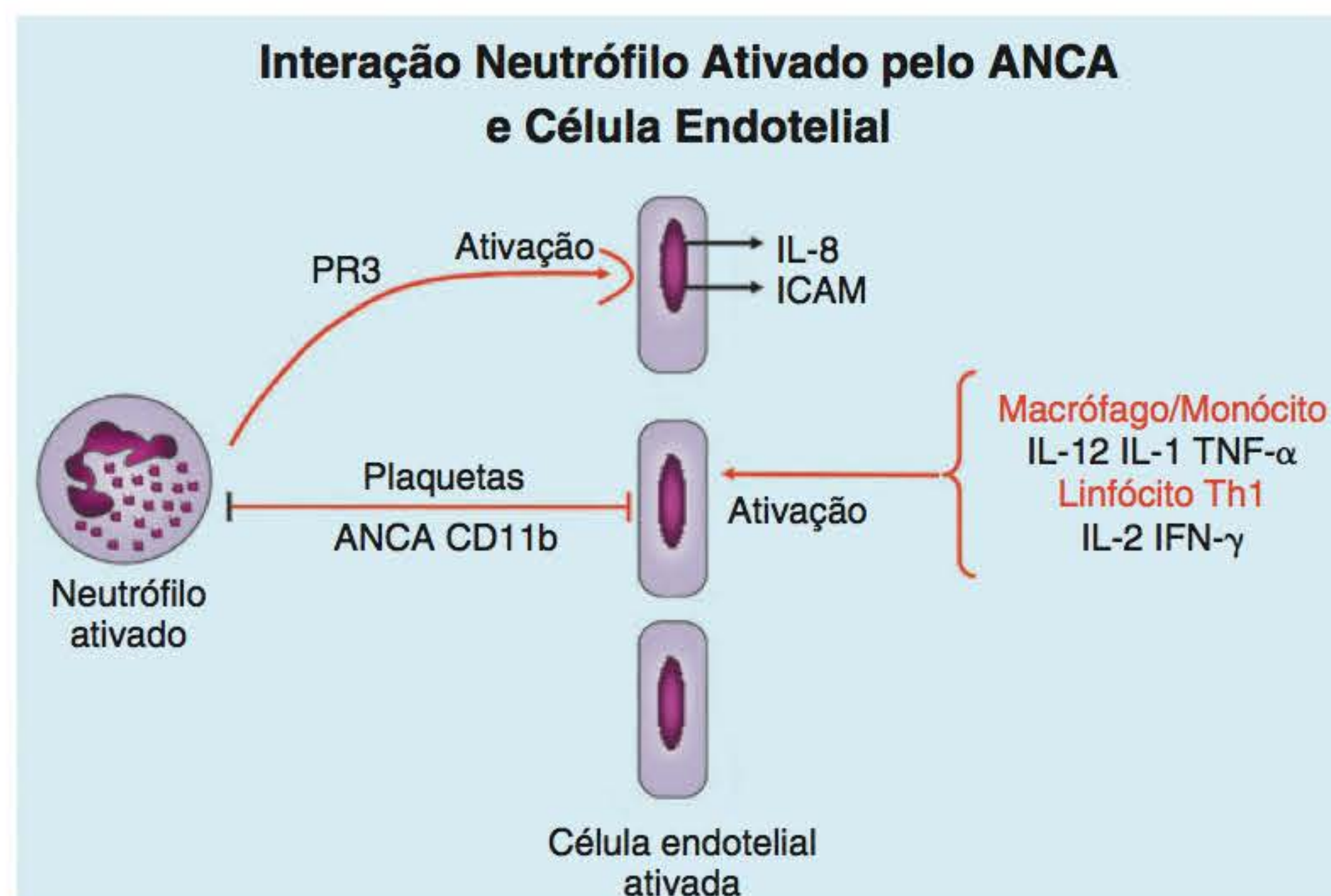
O processo se inicia com a formação de imunocomplexos (antígeno [exógeno ou endógeno]-anticorpo), que ativam as plaquetas via mastócito, liberando serotonina e tromboxano, os quais facilitam a fixação do imunocomplexo à parede vascular. O processo é auxiliado pelo turbilhão e impacto que o fluxo sanguíneo provoca no nível da bifurcação vascular dos vasos de médio calibre (fato que explica por que as lesões da poliarterite nodosa são mais frequentes no nível das bifurcações), seguindo-se à ativação do complemento pela via clássica.

Algumas das frações ativadas têm papel quimiotático para polimorfonucleares, atraindo tais células ao local da lesão para fagocitar o imunocomplexo. A fixação do neutrófilo à membrana endotelial é facilitada pelas moléculas de adesão e seus ligantes, que se expressam na superfície dessas células. Nessa fase do



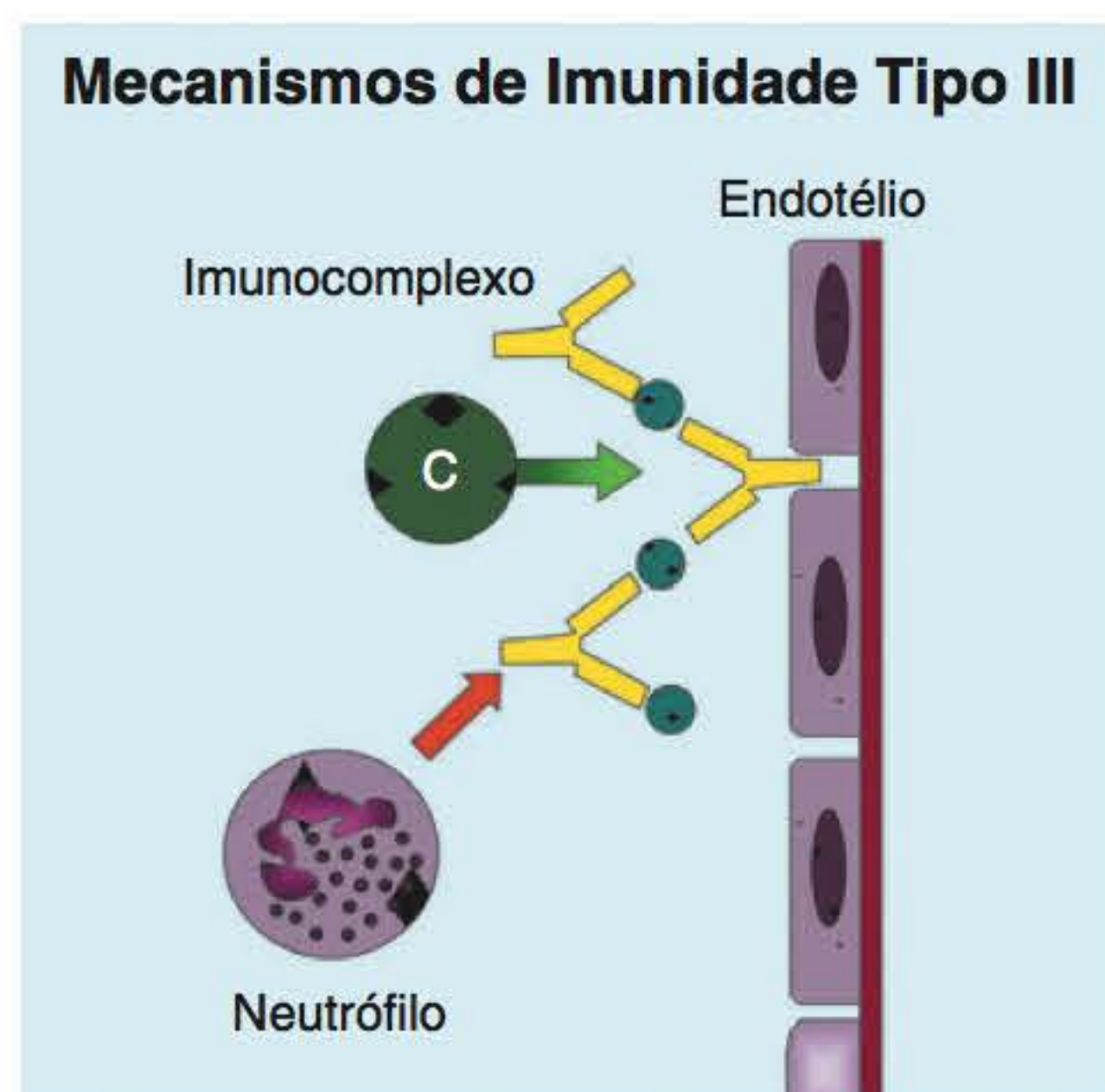
**FIGURA 27.6** O linfócito B passa a produzir o ANCA após ser estimulado por fatores antigênicos desconhecidos (provavelmente exógenos). Esse anticorpo interage com receptores (PR3 e MPO) de neutrófilos e macrófagos sensibilizados. Essas células passam a liberar uma série de mediadores citotóxicos que irão favorecer a lesão vascular. O macrófago e o monócito, quando ativados, apresentam várias moléculas (CD) de superfície.





**FIGURA 27.7** Ativação da célula endotelial mediada pelo ANCA. O neutrófilo ativado pelo ANCA fixa-se pela proteinase-3 à célula endotelial, a qual, após ativada, passa a apresentar moléculas em sua superfície IL-8 e ICAM. Essa ativação é também exercida pelas células ativadas macrófago/monócito e linfócito Th1, através de suas interleucinas IL-12, IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-2, IFN- $\gamma$ , respectivamente. A ligação de ANCA e plaquetas a receptores CD11b favorece a ativação da célula endotelial.

processo, ocorre a liberação de enzimas proteolíticas, ampliando a lesão tissular. Além disso, a produção de radicais livres de oxigênio e de moléculas de adesão tanto leucocitárias como endoteliais contribui para a agressão e morte da célula endotelial, resultando em menor produção do fator derivado do endotélio relacionado à relaxina (EDRF). Esse mecanismo de lesão vascular também ocorre nas vasculites de pequenos vasos, como a de hipersensibilidade, poliangiíte por IgA e crioglobulinemia. Outros mediadores também podem participar do processo, ocorrendo migração de linfócitos. Nesse momento, o processo inflamatório inicia sua resolução, com a participação de fibroblastos e a consequente formação cicatricial, resultando em estenoses e aneurismas (Figura 27.8). Ainda nesse mecanismo



**FIGURA 27.8** Mecanismo tipo III. Os imunocomplexos formados na corrente sanguínea ligam-se ao receptor da membrana endotelial, ativam o complemento, o qual, pela fração ativada C3a, atrai os neutrófilos, que passam a liberar suas enzimas citoplasmáticas com atividade proteolítica. Essas enzimas destroem as células endoteliais, ampliando o processo inflamatório.

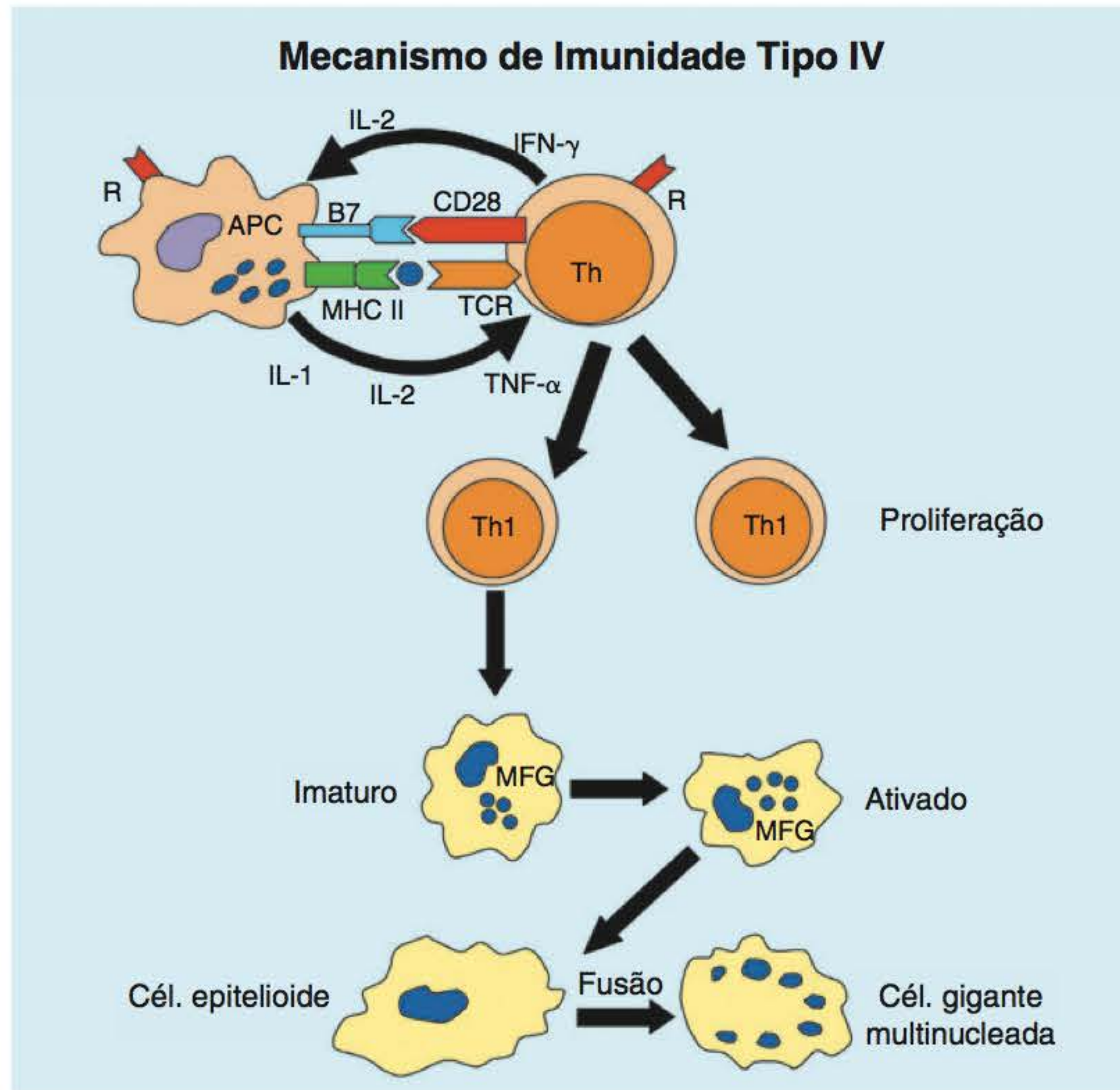
imunológico podem também participar os monócitos/macrófagos, os quais, ativados por imunocomplexos, se transformam em histiócitos, que se agrupam em torno da lesão, formando as células gigantes e constituindo os granulomas. Esses achados podem ser observados nas vasculites granulomatosas, como poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA) e poliangiíte granulomatosa (GPA).

#### **MECANISMO TIPO IV: PARTICIPAÇÃO IMPORTANTE DO LINFÓCITO T, POR SUAS SUBPOPULAÇÕES TH1**

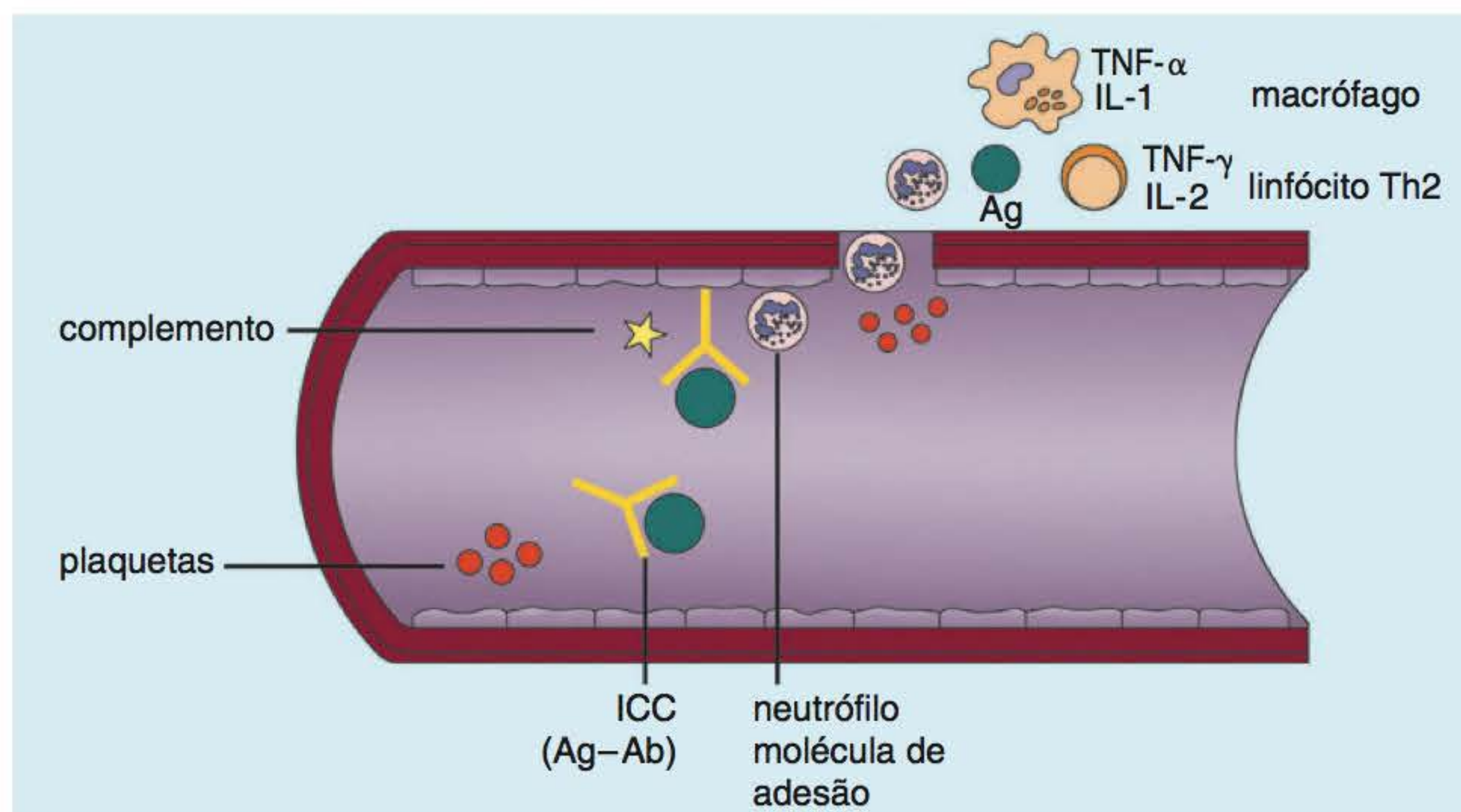
As lesões histológicas decorrem da participação do linfócito T e do macrófago, com pouca participação da imunidade humoral (anticorpos). Ativada pelo antígeno, a célula Th1, por intermédio de seus mediadores IL-2 e IFN- $\gamma$ , ativa macrófagos que produzem as citocinas pró-inflamatórias IL-1, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , ampliando a inflamação tecidual. O macrófago ativado sofre modificações que originam os histiócitos, as células epitelioides e, finalmente, os granulomas. O acúmulo de Th1 ocorre no nível da membrana limitante externa das artérias, que se acredita ser o local inicial do processo inflamatório. É possível que um antígeno externo (infeccioso?) ou interno (autoantígeno) funcione como desencadeante da doença. Por meio da PCR, tem sido demonstrado que parte da cadeia beta do receptor da célula T apresenta uma sequência de aminoácidos constante, sugerindo uma especificidade antigênica como deflagradora da doença. As lesões provocadas por esse tipo de mecanismo imunológico são observadas na arterite Takayasu (TA) e na arterite de células gigantes (GCA). Por outro lado, a presença de anticorpos observada no soro desses pacientes talvez seja secundária à exposição de antígenos ocultos expostos pela agressão tecidual (Figura 27.9).

Às vezes, mais de um mecanismo está presente nas doenças. Tal fato explica como podem aparecer alergia com IgE elevada,





**FIGURA 27.9** Mecanismo tipo IV. O antígeno (p. ex., micobactéria, fungo) é processado pela célula apresentadora, acionando o linfócito Th1 através do complexo maior de histocompatibilidade (HLA classe II). A interação dessas células estimula a produção de citocinas que atuam em várias etapas do processo inflamatório. O macrófago é atraído e ativado, transformando-se na célula epitelióide, as quais se agrupam, constituindo os granulomas.



**FIGURA 27.10** Associação de mecanismos imunológicos nas vasculites sistêmicas. Imunocomplexos (IC) ativam plaquetas que liberam substâncias vasoativas, como serotonina e histamina. Esses produtos facilitam a deposição de IC na membrana endotelial. Ocorre ativação do complemento, que, pelas frações C3a e C5a, atrai polimorfonucleares que expressam os ligantes às moléculas de adesão da membrana endotelial VCAM e ICAM. O aumento da permeabilidade endotelial facilita a passagem de células sanguíneas para o setor extravascular, onde estão os macrófagos e linfócitos sensibilizados pelo antígeno. A interação dessas células ocasiona a produção e liberação de citocinas que, na tentativa de eliminar o imunocomplexo, ocasionam intensa lesão tecidual, com necrose da parede do vaso e infiltrado celular que caracteriza a vasculite. Se a imunoglobulina IgE estiver envolvida na formação do imunocomplexo, haverá acúmulo de eosinófilos no nível da lesão.



infiltrado de linfócito Th1 e imunocomplexos circulantes em um mesmo paciente com vasculite sistêmica. A participação conjunta dos mecanismos está evidenciada na (Figura 27.10).

## LABORATÓRIO

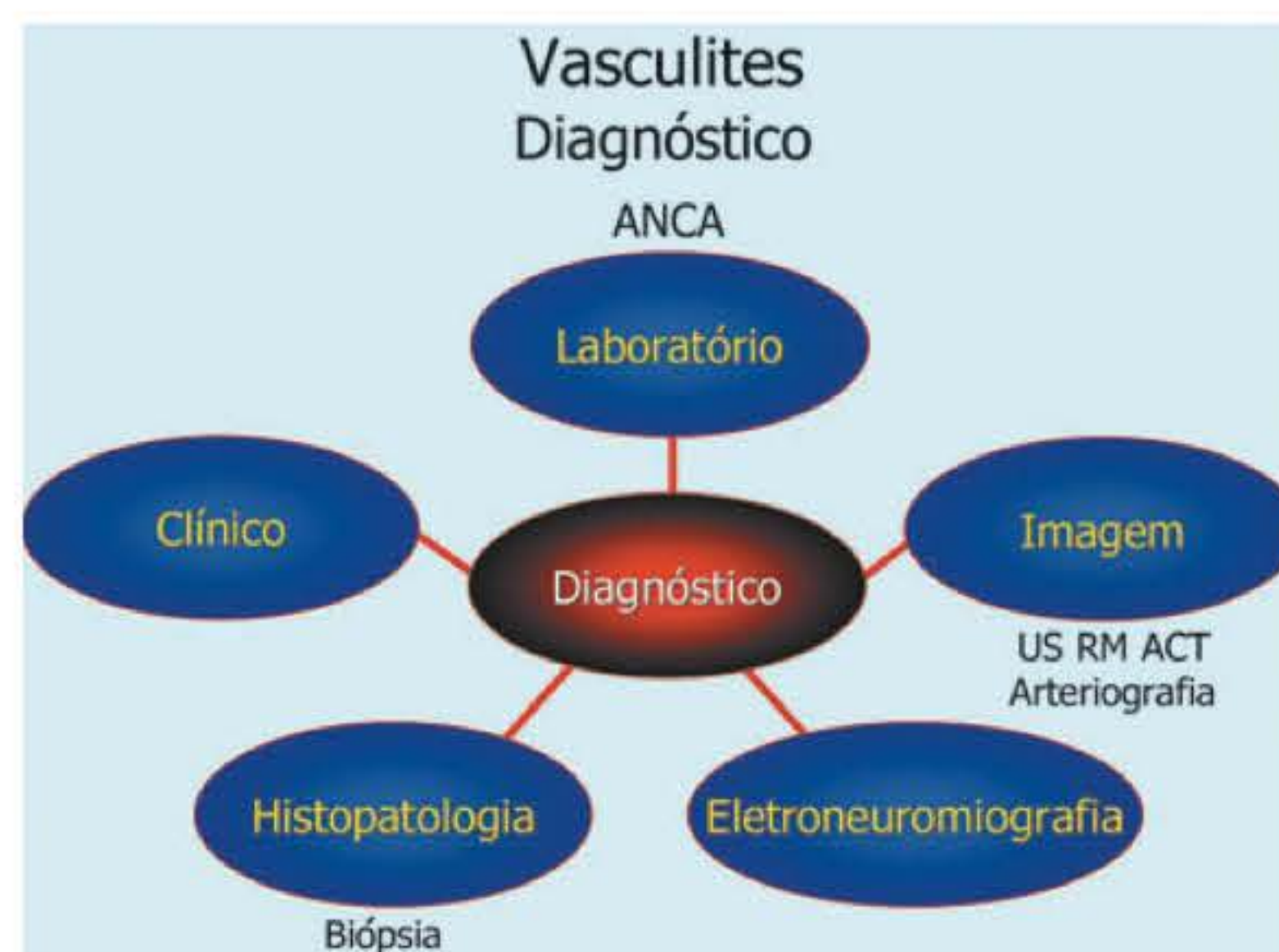
Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos no estudo das vasculites primárias, após a identificação do ANCA, em 1985, nenhum outro exame laboratorial com especificidade diagnóstica foi desenvolvido, devido, principalmente, à falta de provação de um agente etiológico. Além disso, ainda se encontra indefinido o papel do anticorpo antiendotélio nas vasculites. Alguns exames, entretanto, podem complementar o raciocínio clínico em um caso suspeito de vasculite sistêmica. O hemograma pode apresentar alterações como anemia, nas situações em que a doença esteja em atividade, ou quando já variando de discreta a intensa como 40 mil leucócitos, pode ser observada nas formas ativas da doença. A plaquetose geralmente indica processo inflamatório ativo, enquanto plaquetopenia, poucas vezes observada, sugere um consumo decorrente de coagulação intravascular. As provas de fase aguda estão alteradas durante a atividade clínica da doença. A hemossedimentação tem importante valor diagnóstico quando se observa um paciente de mais de 60 anos com dores musculares proximais. Se estiver elevada, como por exemplo, acima de 80 mm/hora, e todos os demais exames reumatológicos forem normais, o quadro é altamente sugestivo de polimialgia reumática. Entretanto, é importante excluir outras possibilidades diagnósticas para situações clínicas semelhantes, como processo infeccioso ou neoplásico.<sup>4</sup> Como foi descrito anteriormente no mecanismo tipo II, a identificação do anticorpo contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) permitiu importantes avanços no diagnóstico das vasculites. O c-ANCA (a-PR3) é encontrado no soro de pacientes com poliangiíte granulomatosa e nas glomerulonefrites com crescentes chamadas pauci-ímmunes, isto é, glomérulos com depósito mínimo ou mesmo ausente de imunoglobulinas à imunofluorescência. O anticorpo anti-PR3 aparece em cerca de 90% dos pacientes com a forma completa (respiratória alta, pulmonar e renal) da poliangiíte granulomatosa, caindo sua frequência nas formas mais localizadas. Além disso, os títulos desse anticorpo estão relacionados com a atividade da doença, negatizando quando o paciente entra em remissão. O reaparecimento do c-ANCA, mesmo quando o paciente não apresenta manifestações clínicas, pode significar uma reativação da doença. Por outro lado, o anticorpo p-ANCA (anti-MPO) aparece em várias vasculites, como poliangiíte granulomatosa, poliangiíte microscópica e aquelas desencadeadas por drogas (p. ex., propiltiouracil), além de doenças não relacionadas a vasculites (doença de Crohn).<sup>5</sup>

Estudos recentes na área genética têm mostrado diferenças quanto à origem de c-ANCA e p-ANCA, quando é avaliada a associação desses com o complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e não MHC. Anti-PR3 ANCA tem sido associado com HLA-DP e com genes relacionados à alfa-1 antitripsina (SERPINA 1) proteinase 3 (PRTN3); e antimieloperoxidase (MPO) ANCA associado com HLA-DQ. Essa associação genética está relacionada diretamente com a presença do anticorpo e não com as síndromes clínicas definidas como poliangiíte

granulomatosa eosinofílica, poliangiíte granulomatosa ou poliangiíte microscópica.<sup>6</sup>

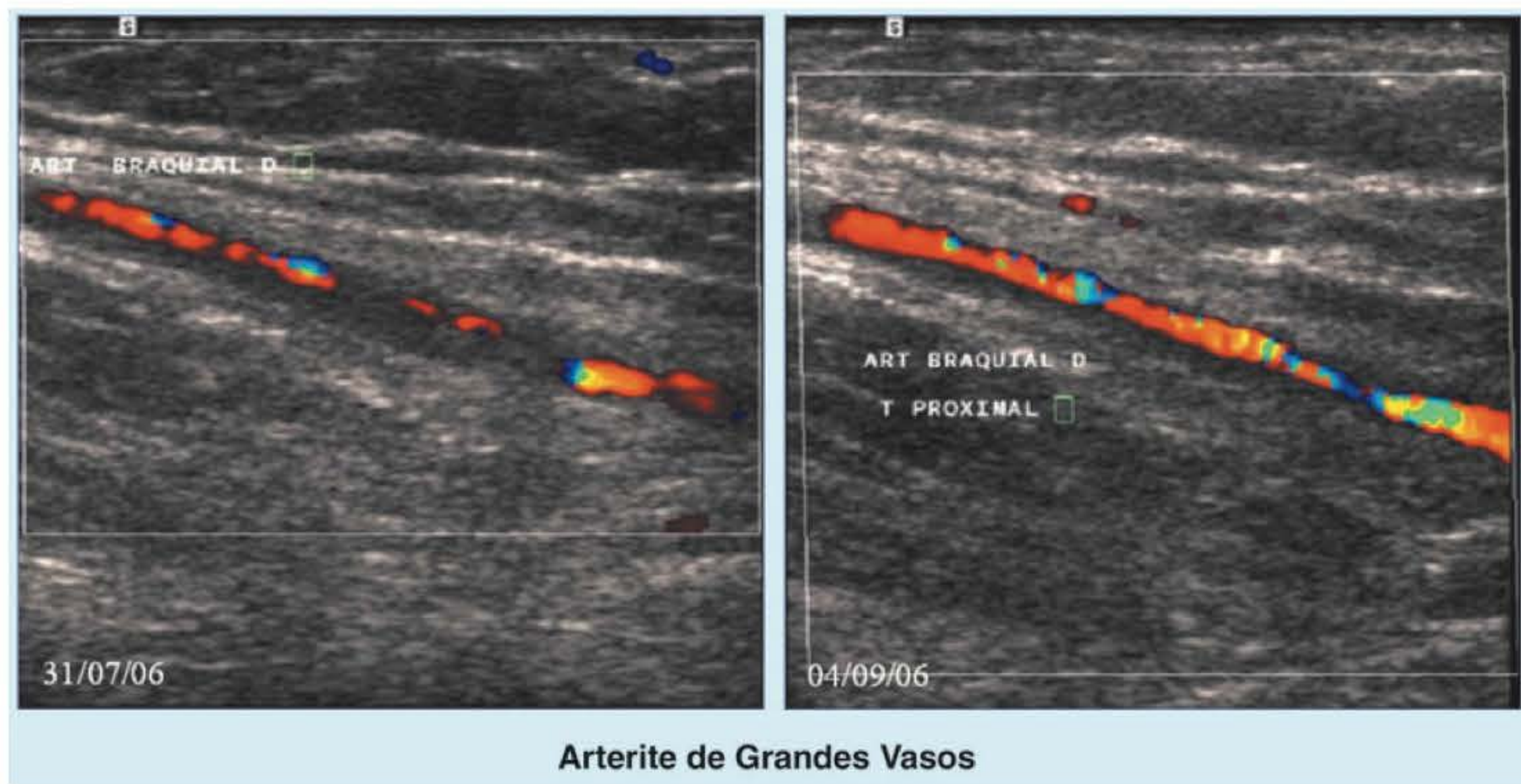
## DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Como as vasculites podem acometer múltiplos territórios do organismo, o diagnóstico no primeiro contato com o paciente é feito com muita dificuldade. Um conjunto de dados é necessário para que o raciocínio clínico seja dirigido nesse sentido (Figura 27.11). A suspeita inicial ocorre a partir dos dados clínicos obtidos da história e do exame físico. O acometimento de dois ou mais órgãos com a presença de alterações neurológicas periféricas (parestesias, sugerindo mononeurite multiplex) é muito importante para a suspeita clínica de vasculite sistêmica e para o direcionamento da investigação. Muitas vezes a apresentação inicial é pobre, estando presentes apenas os sintomas gerais de febre, emagrecimento, mialgias e artralgias. Nesses casos, pode levar alguns meses para se ter o diagnóstico definitivo. Em outras ocasiões, o paciente evolui com piora progressiva, e é necessário um tratamento imediato em função apenas da hipótese provável de vasculite. A investigação é feita por exames laboratoriais, em que o ANCA tem um papel muito importante em algumas vasculites, por métodos de imagem, em que a ultrassonografia com Doppler colorido vascular (Figura 27.12), a arteriografia (Figura 27.13), a tomografia computadorizada (angio-TC), a ressonância magnética (Figura 27.14), a angiorressonância, e mais recentemente, o exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (Figura 27.15) definem muito bem as lesões de grandes vasos. Desses métodos, a US-Doppler colorido tem um valor especialmente prático, pois pode ser repetida várias vezes para acompanhar a evolução do tratamento. Este exame não produz irradiação e, portanto, é feito sem prejuízo para o paciente. Isso é possível nos vasos mais facilmente visualizados pelo método, como as artérias subclávias, carótidas, vertebrais e umerais. Também são exames importantes para o diagnóstico das vasculites a eletroneuromiografia, que avalia as alterações musculares e neurológicas, e a biópsia de território acometido, que é fundamental para confirmar o diagnóstico.



**FIGURA 27.11** Elementos importantes para o diagnóstico das vasculites sistêmicas.



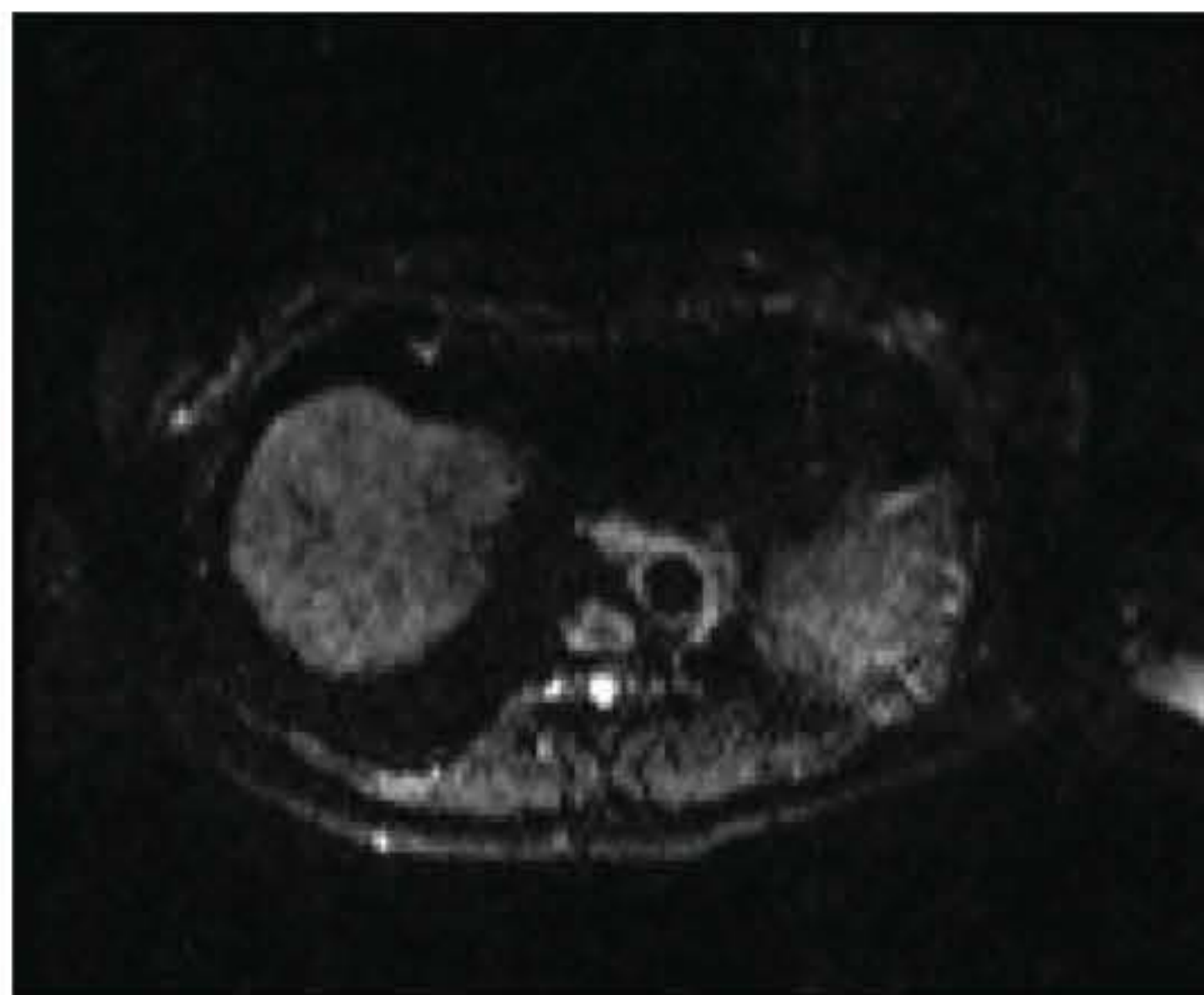


Arterite de Grandes Vasos

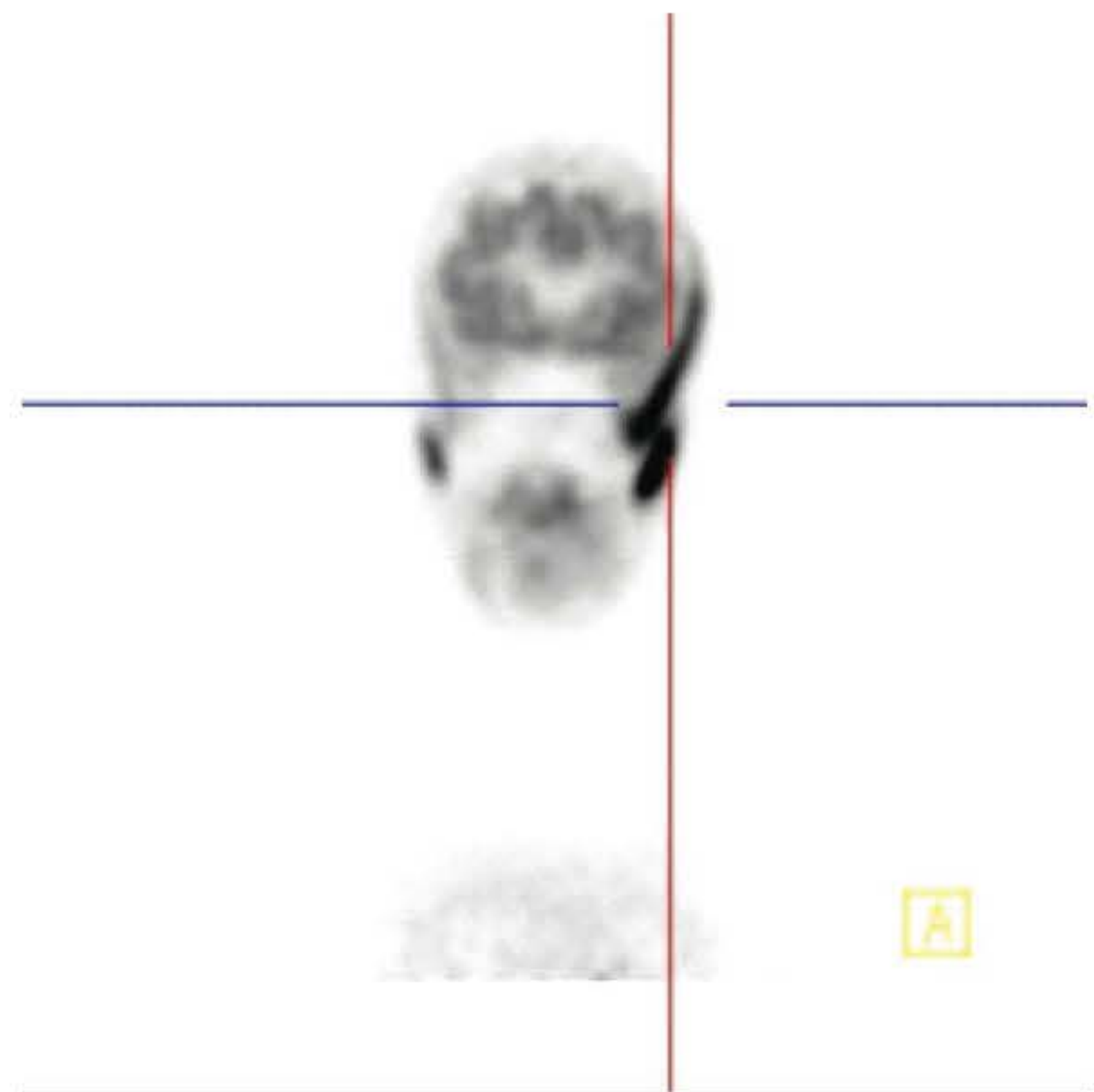
**FIGURA 27.12** Ultrassom Doppler mostrando arterite de grandes vasos – artéria subclávia. À esquerda observa-se o edema da parede do vaso (cor preta) impedindo a passagem normal do sangue (cor laranja). À direita, após tratamento, nota-se a normalização do fluxo sanguíneo.



**FIGURA 27.13** Investigação de um paciente com suspeita de vasculite sistêmica. A arteriografia revela aneurisma da artéria mesentérica superior.



**FIGURA 27.14** Aortite isolada (exame de Ressonância Magnética). Hipersinal da parede da aorta abdominal.



**FIGURA 27.15** Arterite temporal esquerda (exame de PET-CT). Além da artéria, visualiza-se o acometimento do músculo masseter esquerdo, responsável pelo sintoma de claudicação à mastigação apresentado pela paciente.

As vasculites sistêmicas muitas vezes apresentam quadros clínicos sobreponíveis que impedem uma diferenciação entre si. Elas necessitam muito dos avanços dos critérios diagnósticos e classificações que vêm permanentemente sendo desenvolvidos no estudo das vasculites.<sup>7</sup>

Várias tentativas de classificação para facilitar o diagnóstico dessas doenças têm sido realizadas, e esses estudos têm realmente oferecido ao reumatologista uma visão mais holística, sem perder a objetividade do diagnóstico. Os congressos e os consensos têm contribuído para melhor compreensão das vasculites.

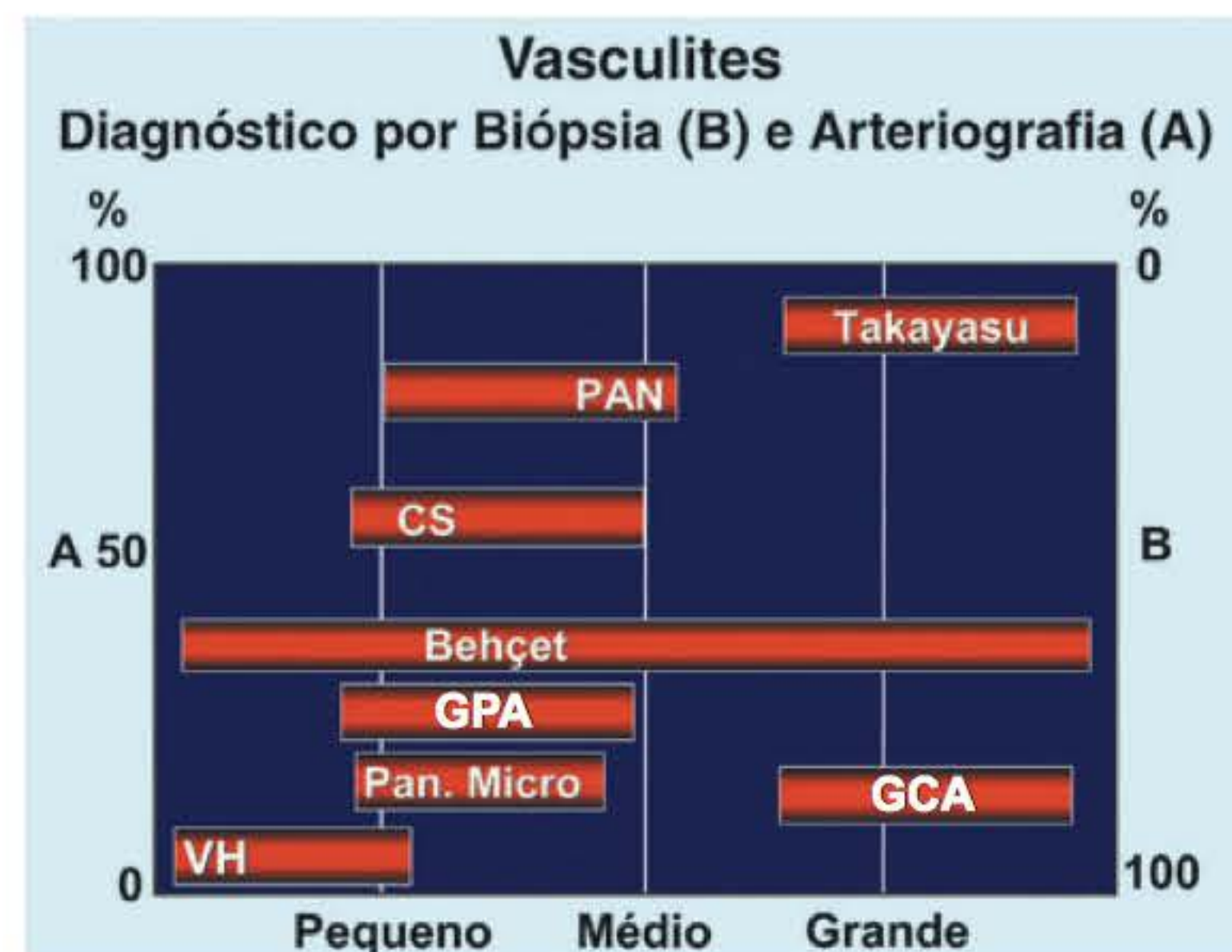


## CLASSIFICAÇÃO

Várias tentativas de classificação vêm sendo propostas desde a descrição dos primeiros casos de vasculite, e uma das mais importantes, que ajuda muito na orientação diagnóstica, foi apresentada por Zeek em 1952.<sup>8</sup> As cinco categorias foram separadas pelos aspectos clínicos e patológicos, incluindo o calibre e o tipo de vaso envolvido (poliarterite nodosa, angiíte de hipersensibilidade, angiíte granulomatosa alérgica, arterite reumática e arterite temporal). Essa classificação permitiu um diagnóstico mais preciso e ajudou clínicos e patologistas a compreender melhor as vasculites. Com o tempo, entretanto, observou-se que muitas doenças não podiam ser enquadradas, tornando necessária uma classificação mais abrangente. Em 1978, Fauci *et al.* ampliaram a classificação para oito grupos, incluindo maior número de doenças. Para separar os grupos, eles utilizaram o calibre dos vasos acometidos, o aspecto histopatológico e as associações clínicas, citando separadamente algumas doenças que não permitiam agrupamento.

O extenso número de grupos e doenças citadas evidenciou a grande dificuldade de uma classificação adequada, mas essa sem dúvida veio facilitar o trabalho dos clínicos. Em 1980, Alarcon-Segovia apresentou uma classificação<sup>9</sup> baseada principalmente no calibre dos vasos, pois acreditava ser esta a melhor maneira para orientar o tratamento, mesmo que a apresentação clínica não fosse completa de uma das doenças conhecidas na época. Essa visão das vasculites ainda permanece nos dias de hoje, principalmente na orientação terapêutica.

Vários fatores são responsáveis pelas dificuldades encontradas, e o desconhecimento dos aspectos etiopatogênicos dessas doenças é o mais importante. Dentro do amplo contexto que envolve as vasculites, a participação do vírus B da hepatite é muito limitada e insignificante para ter espaço definido na classificação. Outro ponto a considerar se relaciona às biópsias obtidas dos pacientes com suspeita de vasculite: de modo geral, os fragmentos recolhidos mostram os vasos de pequeno calibre apenas de uma área muito restrita. Com isso, a histopatologia, apesar de ser muito importante, não consegue sempre fornecer elementos definitivos para o diagnóstico. Por outro lado, a arteriografia consegue mostrar grandes extensões de acometimento vascular, mas somente dos vasos maiores, sem oferecer vantagens para vasos de calibre menor, exceção feita para a arterite de células gigantes com acometimento da artéria temporal (Figura 27.16). Outro aspecto importante consiste na avaliação das provas laboratoriais. Excluindo o ANCA (nem sempre presente), nenhum outro exame tem uma especificidade que direcione para o diagnóstico de vasculite. Assim, é necessário dispor de um conjunto de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos para se definir com relativa precisão um quadro de vasculopatia. As lesões vasculares podem ocorrer em vasos de qualquer calibre, ou seja, desde a artéria aorta e seus ramos até o leito capilar, e essas lesões dão origem a diferentes manifestações clínicas, conforme o calibre do vaso acometido. Esses dados são utilizados para compor uma das classificações (vasculites de grandes, médios e pequenos vasos). Outro critério de classificação diferencia as vasculites em primárias e secundárias, em que estas últimas são doenças bem caracterizadas, sem vasculites. Entretanto, durante a evolução, apresentam um acometimento vascular importante (vasculite),



**FIGURA 27.16** Valor da biópsia nas vasculites de pequenos vasos e da arteriografia nas de grandes vasos. Como exemplo, na arterite de Takayasu o valor da biópsia tende a 0% e a arteriografia tende a 100%. O contrário é visto nas vasculites de pequenos vasos. Exceção é observada na arterite de células gigantes (arterite de células gigantes). Considerada de grandes artérias por envolver ramos grandes da aorta para a cabeça, e sendo a artéria temporal de fácil abordagem, a biópsia é de alto valor diagnóstico. GPA: poliangiíte granulomatosa; GCA: arterite de células gigantes

ou seja, o processo inflamatório dos vasos participa como coadjuvante do quadro global. Apesar de bastante discutível do ponto de vista fisiopatológico, tal distinção é prática e didática, facilitando a compreensão dessas doenças. Além disso, outra forma de apresentação das vasculites pode ser observada. Um grande número de casos se apresenta de maneira confusa, com inflamação dos vasos e manifestações clínicas que mimetizam várias síndromes desse grupo ao mesmo tempo. Nessas circunstâncias, é difícil enquadrar o paciente em uma doença única, e ele então é rotulado como portador de síndrome vasculítica indiferenciada ou de superposição. As doenças classicamente reconhecidas como primárias estão nas Tabelas 27.2 e 27.2.

Algumas outras doenças têm sido enquadradas nesse grupo, pois têm características próprias, com manifestações clínicas bem definidas, tais como arterite do Sistema Nervoso Central (SNC), Doença de Behçet (BD), crioglobulinemia e Síndrome de Cogan. Entretanto, para serem consideradas primárias, é necessário estudo em maior número de casos e que se disponha de uma avaliação mais completa dos aspectos clínicos, laboratoriais, angiográficos e de biópsia. A apresentação clínica das formas primárias pode ser extremamente variada, e geralmente é de difícil caracterização no início das manifestações. Pode haver sintomas e sinais que permitam supor a presença de uma delas e que, após curto tempo de observação, o diagnóstico definitivo seja de outra vasculopatia. A partir de 1990, novas classificações continuam sendo propostas, visando a definir e a facilitar a caracterização de cada uma das vasculites primárias.<sup>10</sup>

## CLASSIFICAÇÃO DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (1990)

Para esse estudo, foram incluídos 1.000 pacientes com diagnóstico confirmado de vasculite sistêmica, de 47 centros de referência, e analisados 500 itens que incluíam história, exame



físico, exames laboratoriais, angiografias, biópsias, tratamento e autópsias. Os dados foram submetidos a estudo estatístico e valorizados de acordo com a sua sensibilidade e especificidade. Para cada uma das sete vasculopatias estudadas, foi constituído o seguinte critério de classificação, de acordo com os dados selecionados que tiveram um valor significativo:

- **Poliarterite nodosa (PAN) – 10 alterações:**
  - Perda de peso maior que 4 kg.
  - Livedo reticular.
  - Dor testicular.
  - Mialgia.
  - Mono/polineuropatia.
  - Pressão arterial mínima maior que 100 mmHg.
  - Creatinina/ureia elevadas.
  - Sorologia para vírus B.
  - Alterações arteriográficas.
  - Biópsia arterial com infiltrado inflamatório.
  - Positividade de três entre os dez itens; sensibilidade de 82,2%; especificidade de 86,6%.
- **Poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA) – 6 alterações:**
  - Asma.
  - Eosinofilia maior que 10%.
  - Mono/polineuropatia.
  - Infiltrado pulmonar não fixo.
  - Anormalidade dos seios paranasais.
  - Biópsia com eosinófilos de localização extravascular.
  - Positividade de quatro entre os seis itens; sensibilidade de 85%; especificidade de 99,7%.
- **Poliangiíte granulomatosa (GPA) – 4 alterações:**
  - Sedimento urinário anormal.
  - Raio X pulmonar com nódulos ou cavidades ou infiltrado fixo.
  - Úlcera oral/nasal.
  - Biópsia vascular com granuloma.
  - Positividade de dois entre os quatro itens; sensibilidade de 88,2%; especificidade de 92%.
- **Vasculite de hipersensibilidade – 5 alterações:**
  - Idade maior que 16 anos (início).
  - Fator desencadeante conhecido ou muito provável.
  - Púrpura palpável.
  - Eritema maculopapular.
  - Biópsia com granulócitos periarteriolar ou venular.
  - Positividade de três entre os cinco itens; sensibilidade de 71%; especificidade de 83,9%.
- **Vasculite por IgA – 4 alterações:**
  - Idade menor que 20 anos (início).
  - Púrpura palpável.
  - Dor abdominal aguda.
  - Biópsia com granulócitos na parede de arteríolas ou vénulas.
  - Positividade de dois entre os quatro itens; sensibilidade de 87,1%; especificidade de 87,7%.
- **Arterite de células gigantes (GCA) – 5 alterações:**
  - Idade maior que 50 anos (início).
  - Cefaleia localizada.
  - Sensibilidade na artéria temporal.
  - Hemossedimentação maior que 50 mmHg.
  - Biópsia com arterite necrotizante.

- Positividade de três entre os cinco itens; sensibilidade de 93,5%; especificidade de 91,2%.

- **Arterite Takayasu (TA) – 6 alterações:**

- Menor que 40 anos (início).
- Claudicação de uma extremidade.
- Pulso arterial braquial diminuído.
- Diferença na pressão arterial braquial maior que 10 mmHg.
- Sopros na artéria subclávia ou na aorta.
- Estreitamento ou oclusão nas artérias de grande calibre.
- Positividade de três entre os seis itens; sensibilidade de 90,5%; especificidade de 97,8%.

É importante salientar que esse critério de classificação é importante para definir uma das doenças do grupo quando já se diagnosticou o caso estudado, como vasculite sistêmica, isto é, já foram excluídas outras doenças, p. ex., endocardite bacteriana, neoplasias etc. Essas últimas podem simular quadros de vasculites primárias, resultando em erro diagnóstico e terapêutico. Além disso, deve-se estar atento para a diferença entre critério diagnóstico e critérios de classificação de doenças. Apesar da importância dessa classificação, ela limita-se a apenas sete vasculites primárias, fato que motivou o estudo de outros critérios que incluíssem um maior número de vasculites definidas. Deve-se salientar, novamente, que o termo vasculite de hipersensibilidade não deve ser mais utilizado e que o grupo de doenças relacionadas a esse grupo é bem mais complexo do que o considerado na ocasião desse critério, de 1990.

Algumas considerações podem ser feitas sobre a limitação desse critério (ACR-1990):

1. O grande fator limitante dessa classificação é a ausência do ANCA, pois ela foi criada antes de o exame ser difundido e utilizada para o diagnóstico das vasculites.
2. A positividade da biópsia temporal na GCA é importante mas não obrigatória.
3. Apesar de não incluído no critério diagnóstico, o exame de PET-CT pode ser de grande valia para o diagnóstico de TA.
4. O frequente acometimento cardíaco não consta no critério da EGCA.
5. A PAN e a MPA não eram discriminadas, sendo consideradas uma doença única.
6. A causa desconhecida da vasculite por IgA não foi considerada relevante.

As formas secundárias são aquelas em que os vasos podem apresentar inflamação ao lado de um conjunto de manifestações principais que dão características próprias às doenças.

É o caso da artrite reumatoide, na qual, ao lado das deformidades articulares características, pode surgir neuropatia periférica decorrente da vasculite dos *vaso-nervorum*, e necrose profunda da pele, secundária à vasculite de vasos arteriais de médio calibre.

Essas moléstias serão abordadas em outros capítulos.

## CLASSIFICAÇÃO PELO CALIBRE DOS VASOS

Esse tipo de classificação das vasculites apresenta algumas vantagens do ponto de vista prático, no que se refere aos aspectos



evolutivos e de tratamento. Uma doença de grandes vasos, como a arterite Takayasu (TA), em geral tem evolução prolongada, com atividade inflamatória baixa, o que permite uma terapêutica cuidadosa e branda, sem prejuízo do paciente. Do mesmo modo, nas doenças de pequenos vasos, como a vasculite por drogas e a vasculite por IgA, ocorre frequentemente regressão espontânea, com cura sem uso de medicamentos. Ao contrário, nas doenças de vasos de médio calibre, como a poliarterite nodosa, ocorre uma evolução agressiva e rápida, com lesões graves em vários órgãos, exigindo precocemente o uso de medicação imunossupressora. Evidentemente, tais aspectos não são de todo uniformes. A arterite de células gigantes e a poliangiíte granulomatosa podem apresentar complicações graves precocemente, sendo necessário utilizar corticoides e citostáticos em doses elevadas. Para efeito de classificação, três calibres básicos são considerados: grande, médio e pequeno. Essa divisão é apenas teórica, pois não existe uma área que os delimite. Consideram-se vasos de grande calibre a artéria aorta e seus ramos principais que partem para os membros superiores, inferiores e cabeça; de médio calibre, o vaso principal que se dirige para a víscera; e de pequeno calibre, os ramos arteriais intraviscerais, as arteríolas, o leito capilar e a vênula pós-capilar (Tabela 27.3). Assim, as vasculites de grandes vasos têm como exemplo a arterite de células gigantes (GCA) e a arterite de Takayasu (TA); as de vasos com médio calibre, a poliarterite nodosa (PAN), a arterite do

SNC e a Doença de Kawasaki (KD); e as de vasos com pequeno calibre, poliangiíte granulomatosa (GPA), poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA), poliangiíte microscópica (MPA), vasculite por IgA, crioglobulinemia e angiíte leucocitoclástica cutânea (Tabela 27.4). Para maior compreensão e facilidade didática, cada uma dessas entidades é analisada separadamente neste capítulo.

**TABELA 27.3** Vasculite: classificação pelo calibre dos vasos

Calibres	Vasos acometidos
Grandes	Aorta/ramos para: Cabeça (extracranianos) Membros: Superiores Inferiores
Médios	Ramos da aorta para as vísceras (extra e intraviscerais)
Pequenos	Artérias intraviscerais Arteríolas Capilares Vênulas

Ramos para cabeça: carótida e ramos extracraniais.

Ramos para as vísceras: artérias hepática, renal, esplênica, mesentérica e coronária e ramos intracraniais.

**TABELA 27.4** Vasculites e principais vasos acometidos

Doenças	Vasos						
	Grandes	Médios	Pequenos				
		Extraviscerais e Intraviscerais	Intraviscerais	Arteríola	Capilar	Vênula	Veia
Takayasu	•	+					
GCA	•	+					
PAN		•	+				
Kawasaki		•	+				
ABSNC		•	+				
APSNC		+	•				
EGPA		+	•	+	+	+	
GPA		+	•	+	+	+	
MPA		+	•	+	+	+	
Cogan			•	+	+	+	
Vasculite por IgA				+	•	+	
Crioglobulinemia				+	•	+	
CLA				+	•	+	
Behçet	+	+	+	+	•	+	+

GCA: arterite de células gigantes; PAN: poliarterite nodosa; ABSNC: arterite benigna do sistema nervoso central; APSNC: arterite primária do sistema nervoso central; EGPA: poliangiíte granulomatosa eosinofílica; GPA: poliangiíte granulomatosa; MPA: poliangiíte microscópica.

•: manifestação principal.

+: manifestação secundária.

Grandes vasos: aorta, ramos principais para membros e cabeça (extracranianos).

Médios vasos: ramos principais da aorta, extra e intraviscerais (artéria coronária, renal, hepática, mesentérica e esplênica) e intracranianos.

Pequenos vasos: ramos arteriais intraviscerais, arteríolas, capilares e vênulas.



## CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE VASCULITES SISTÊMICAS

O primeiro consenso internacional para definição das vasculites sistêmicas, realizado em Chapel Hill, em 1994, trouxe avanços quanto à nomenclatura e caracterização de algumas vasculites.<sup>11</sup> As artérias acometidas na poliarterite nodosa (PAN) seriam apenas as de médio e pequeno calibre, excluindo os vasos mais finos como arteríolas, vênulas e capilares. Quando somente esses pequenos vasos estivessem acometidos, a entidade passaria a ser chamada de poliangiíte microscópica (MPA), cuja manifestação clínica atinge predominantemente rim, pulmão e músculos e sem presença de complexos imunes. A presença desses complexos nos pequenos vasos sinalizaria para as doenças crioglobulinemia ou vasculite por IgA. Na presença de granulomas, a hipótese a ser considerada seria a “poliangiíte granulomatosa”. O termo vasculite de hipersensibilidade não seria mais utilizado, e a denominação de vasculite leucocitoclástica cutânea corresponderia somente ao acometimento restrito exclusivamente à pele.

Os avanços obtidos no conhecimento das vasculites nos últimos 15 anos contribuíram para a realização do Segundo Consenso de Chapel Hill, em 2012. A proposta era definir mais corretamente uma vasculite e constituir grupos definidos para uniformizar o tratamento.<sup>12</sup>

Os representantes das vasculites de grandes vasos continuaram os mesmos: arterite Takayasu (predominante em jovens) e arterite de células gigantes (em idade mais avançada). Ambas apresentam padrão histológico granulomatoso semelhante, sendo consideradas, atualmente, dentro de um mesmo espectro, porém, com manifestação em faixas etárias diferentes, tendo como limite entre elas a idade de 50 anos. A denominação de arterite temporal não deveria ser mais usada, pois nem sempre esta artéria está acometida, e sim, seus ramos menores intraculares de artéria ciliar ou mesmo retinianas, e artérias maiores, como as emergentes do arco aórtico. Nessas condições, a biópsia da artéria temporal pode ser normal. Apesar de não estar referido no Consenso, existe arterite isolada da aorta torácica ou abdominal, que tem sido considerada uma entidade independente das outras duas citadas como arterite de grandes vasos.

O Consenso inclui apenas duas doenças na categoria dos vasos de médio calibre: poliarterite nodosa e Doença de Kawasaki, cujas artérias acometidas são a principal artéria visceral (derivada da aorta) e seus ramos secundários. No caso da Doença de Kawasaki, a artéria derivada da aorta é a coronária. Nessas doenças, o processo inflamatório inicial é mais agudo do que no grupo dos grandes vasos.

Na categoria de pequenos vasos estariam incluídas as artérias de pequeno calibre intraparenquimatosas, arteríolas, capilares e vênulas.

Vários grupos distintos ou doenças isoladas foram considerados:

- **Vasculite associada ao ANCA:** apresenta como elemento comum o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo c-ANCA (citoplasmático) anti-proteinase-3 ou p-ANCA (perinuclear) antimieloperoxidase. As lesões da parede dos vasos são agudas necrotizantes, podendo ser agressivas e de mal prognóstico se não tratadas precocemente. As doenças desse grupo são: poliangiíte microscópica, poliangiíte granulomatosa e poliangiíte granulomatosa eosinofílica.

- **Vasculite com presença de imunocomplexo depositado na parede dos pequenos vasos:** constituído por imunoglobulinas e complemento, e detectado pela técnica de imunofluorescência. Um antígeno pode ser identificado, como o vírus da hepatite C e na crioglobulinemia, ou desconhecido, como na vasculite por IgA. Outra doença desse grupo é a vasculite hipocomplementêmica, que apresenta queda do complemento sérico, associada à urticária cutânea.
- **Vasculite por anticorpo antimembrana basal:** essa doença agride os pequenos vasos capilares de rim e pulmão (Síndrome de Good Pasture).
- **Vasculite em vasos de calibre variável:** são vasculites que podem acometer vasos de todos os calibres, predominando um deles conforme o caso. Duas doenças pertencem a esse grupo:
  - **Doença de Behçet (BD):** apesar do dado clínico mais comum ser a presença de úlceras orais e genitais e acometimentos de vênulas e capilares, observa-se também inflamação de grandes artérias, como aorta e pulmonar, inclusive com formação de aneurismas, cuja ruptura espontânea piora muito o prognóstico desses pacientes.
  - **Síndrome de Cogan:** a característica principal reside no acometimento dos órgãos dos sentidos: olho – queratite intersticial, uveíte, episclerite e ouvido interno – queda de audição e disfunção vestibular. Entretanto, ocorre também inflamação dos vasos de médio e grande calibres, como aortite e seus ramos principais.
- **Vasculite limitada a um território ou órgão:** apesar de as doenças desse grupo evoluírem por longos períodos, com fases de atividade e remissão, pode ocorrer uma extensão da doença para outros órgãos, caracterizando uma vasculite sistêmica. Somente um seguimento permanente e rigoroso desses pacientes poderá detectar esse tipo de evolução. Exemplos mais importantes dessas vasculites localizadas são: vasculite cutânea isolada de pequenos vasos, arterite testicular, arterite do SNC, arterite de vasos da vesícula biliar e poliarterite nodosa cutânea.
- **Vasculites com etiologia identificada:** são aquelas cujo agente etiológico pode ser identificado. Os relatos dessas vasculites descrevem acometimento em vasos de todos os calibres: poliangiíte microscópica desencadeada por drogas (hidralazina), vasos de médio calibre com necrose de dedos e artelhos relacionados a drogas antitireoidianas (metimazol), vasculite por deposição de imunocomplexos e presença de crioglobulinas provocadas pelos vírus da hepatite C, poliarterite nodosa associada à hepatite B e arterite de grandes vasos de origem sifilítica.
- **Vasculites associadas a doenças sistêmicas:** elas podem ser consideradas como secundárias, pois as manifestações clínicas principais do paciente definem uma doença sistêmica autoimune e na qual se associa uma vasculite em vaso de grande e médio calibre. Essa associação pode ser observada em lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, poli/dermatomiosite, Síndrome de Sjögren.

Apesar de as vasculites paraneoplásicas receberem pouco destaque no Consenso de 2012, elas têm enorme importância clínica. Muitas vezes, um paciente pode iniciar com quadro de



vasculite de difícil caracterização e resistente ao tratamento, que evolui após meses ou anos com o aparecimento de uma neoplasia maligna, como carcinoma, linfoma, sarcoma, leucemia e vários outros tumores. Curiosamente, após a detecção do tumor e seu tratamento quimioterápico ou erradicação cirúrgica, a vasculite pode apresentar regressão completa.<sup>13</sup>

### CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS VASCULITES DEFINIDAS NO CONSENSO

1. **Poliarterite nodosa (PAN):** inflamação de médias e pequenas artérias sem glomerulonefrite ou vasculite em arteríolas, capilares ou vênulas.
2. **Poliangiíte microscópica (MPA):** vasculite necrotizante com pouco ou nenhum imunodepósito, afetando pequenos vasos, p. ex., capilares, vênulas e arteríolas. Arterite necrotizante de pequenas e médias artérias pode estar presente. Glomerulonefrite necrotizante é muito comum. É frequente a presença de capilarite pulmonar.
3. **Poliangiíte granulomatosa (GCA):** consiste em inflamação do trato respiratório e vasculite necrotizante afetando vasos de médio e pequeno calibres, p. ex., capilares, vênulas, arteríolas e artérias.
4. **Poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGCA):** inflamação granulomatosa rica em eosinófilos acometendo o trato respiratório e vasculite necrotizante de médios e pequenos vasos, associada à asma e eosinofilia.

### DIAGNÓSTICO DE ATIVIDADE DE DOENÇA

Em 1994, um grupo da Inglaterra elaborou um método (Birmingham Vasculitis Activity Score) para quantificar o grau de atividade da doença, a partir da avaliação de 129 pacientes.<sup>14</sup> A tabela era constituída de vários índices obtidos de nove órgãos de sistemas diferentes. De um escore total de 30, observaram: o escore 0 nos pacientes sem atividade clínica, o escore menor do que 10 nos pacientes com atividade clínica antes e durante o tratamento e o escore 20 nos pacientes que foram a óbito. Além disso, houve boa correlação com a proteína C reativa, ao contrário do que foi observado com a hemossedimentação. Também constataram uma boa correlação entre os observadores que colhiam os dados dos pacientes. Atualmente esse método é muito utilizado, principalmente nos protocolos de estudo das vasculites.<sup>15</sup>

### ARTERITE COM PREDOMÍNIO DOS GRANDES VASOS

#### ARTERITE TAKAYASU (TA)

Na segunda metade do século XIX, houve alguns relatos em Congressos de casos com pacientes com ausência de pulso radial. Em 1908, Makito Takayasu, oftalmologista de prestígio em Londres, descreveu uma paciente jovem com alterações retinianas isquêmicas atípicas, sem, entretanto, correlacionar com

ausência de pulso. Na discussão durante o Congresso, foi levantada a hipótese de a lesão estar associada a processos isquêmicos a distância, fato que foi confirmado posteriormente na paciente.

Em 1941, Takayasu foi honrado pela Academia de Medicina de Londres com o seu nome oficializado para a Doença sem Pulso e com alterações retinianas. Curiosamente, é muito raro se encontrar essa doença com as alterações oculares descritas por Takayasu.

Doença de etiologia desconhecida, acomete a artéria aorta com seus ramos principais e a artéria pulmonar. Ocorre principalmente em mulheres jovens, de até 50 anos, manifestando-se com sintomas inespecíficos e que dificultam muito o diagnóstico precoce. Os mais frequentes são: cefaleia, tontura, astenia, palpitações, perda de peso e febre. A doença pode também se manifestar com sintomas mais objetivos e que facilitam o diagnóstico, como claudicação, parestesia, hemiparesia/plegia, síncope, convulsão e distúrbio visual (Tabela 27.5). O exame físico, fundamental para o diagnóstico, consiste em: ausência ou diminuição de pulso periférico (mais frequentemente radial, carotídeo e femoral) e fenômenos isquêmicos em extremidades (doença em atividade). Os sopros podem ser ouvidos nas artérias subclávia, carótida, femoral e aorta abdominal. A complicação mais importante da estenose dos vasos dos membros é o aparecimento de hipertensão arterial. Ela é constatada nos níveis proximais das artérias acometidas, e, quando ocorre lesão nas artérias proximais dos quatro membros, é difícil medir a pressão arterial com esfigmomanômetro. Nesses casos, dependendo dos sintomas e da gravidade do caso, utiliza-se um cateter central para medir a pressão arterial. O laboratório oferece pouca ajuda no diagnóstico, pois não existem testes específicos para a doença: as provas de atividade inflamatória (hemossedimentação, proteína C reativa e alfa-glicoproteína ácida) apenas indicam que a doença está ativa. Infrequentemente, o fator antinúcleo pode ser detectado no soro em baixa titulação, o complemento sérico no limite inferior de normalidade, o fator reumatoide positivo e presença de imunocomplexos circulantes, todos de pouco significado para o diagnóstico da doença.<sup>16</sup> O Raio X simples de tórax pode sugerir acometimento vascular pelo alargamento da aorta e alteração da circulação pulmonar, mas o exame que melhor define o diagnóstico é o estudo arterial com angio-TC ou angiorressonância (Figura 27.17), que mostram estreitamento e oclusão dos grandes vasos, presença de circulação colateral, aneurismas sacular e fusiforme. A arteriografia convencional é pouco utilizada atualmente devido aos riscos no procedimento e à quantidade excessiva de contraste. Recentemente, foi avaliada a utilização de PET-CT com 18-fluorodeoxiglicose para a detecção de atividade inflamatória em pacientes com TA. Em diversos estudos pequenos, o PET-CT mostrou-se sensível e específico, mostrando-se um bom método, entretanto, serão necessários mais estudos para a confirmação deste dado. Atualmente, o método mais utilizado para o seguimento dos pacientes é a angio-RNM, por não haver radiação como a angio-TC. Quanto ao aspecto histopatológico, as artérias acometidas revelam uma pan-arterite, com infiltrado inflamatório constituído por células mononucleares, formando esboço ou verdadeiros granulomas. O endotélio encontra-se proliferado e fibrótico, e as lesões mais antigas têm aspecto aterosclerótico. Poucas doenças podem ser confundidas com a



arterite Takayasu, citando-se entre elas as aortites, tais como a sífilítica, a micótica e as secundárias à febre reumática e outras collagenoses. Em pacientes com mais de 50 anos, as obstruções vasculares estão geralmente relacionadas a placas ateroscleróticas. Nesses casos, a arteriografia pode estabelecer com relativa facilidade a diferença entre as duas entidades. Os pacientes têm sobrevida longa quando controlados adequadamente, e os cuidados maiores estão relacionados à pressão arterial, pois as rupturas vasculares e a insuficiência cardíaca congestiva são as principais causas de morte desses pacientes.

**TABELA 27.5** Arterite de Takayasu

Sintomas gerais	Sintomas especiais
Cefaleia	Claudicação
Tontura	Parestesias
Astenia	Hemiparesia/plegia
Palpitação	Síncope
Perda de peso	Convulsão
Febre	Distúrbio visual

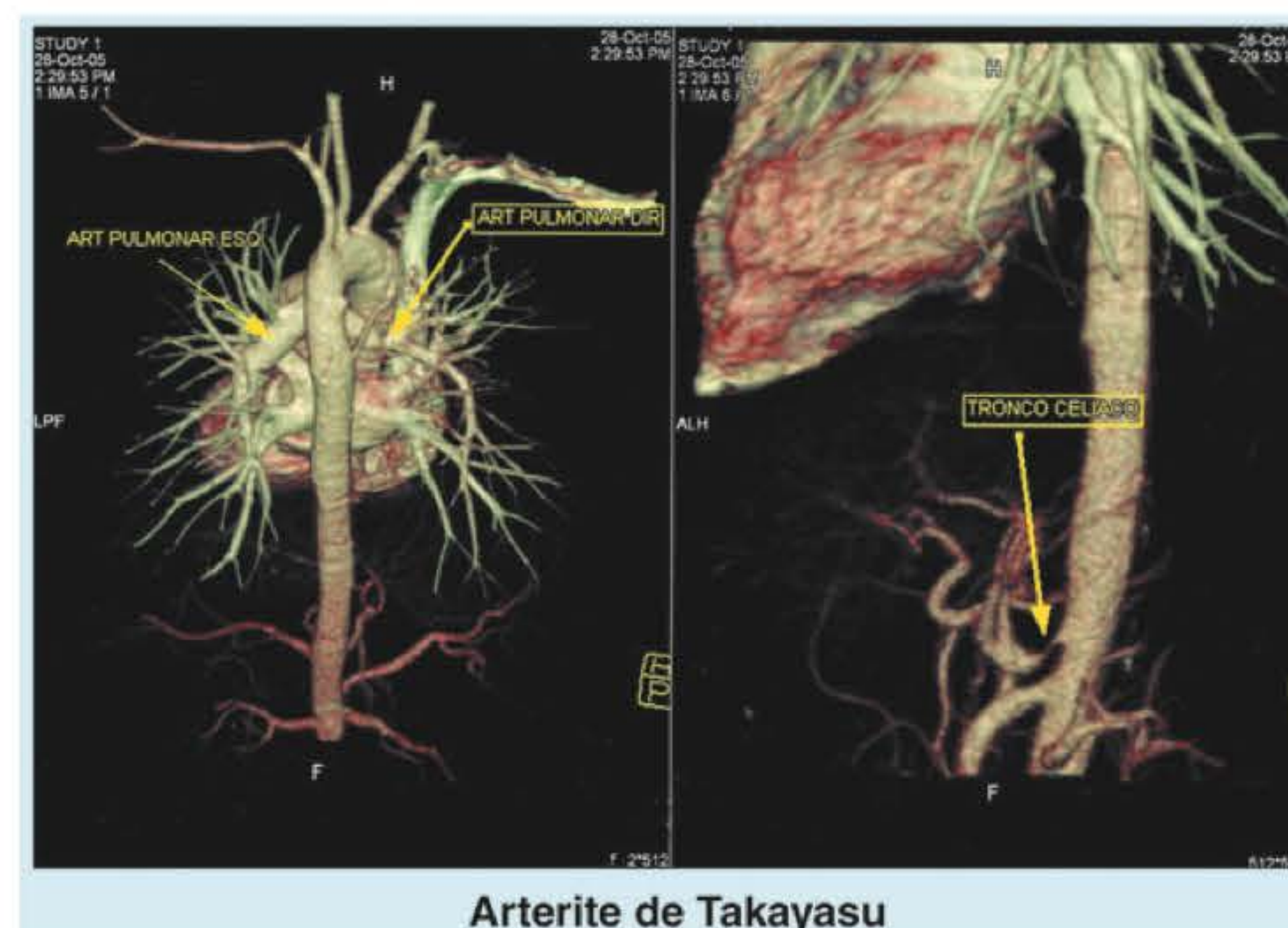
O principal diagnóstico diferencial é com a arterite de células gigantes.<sup>17</sup> As alterações histopatológicas são semelhantes, o acometimento é de grandes vasos e a evolução tem características semelhantes de crises de atividade e remissão. Os pontos principais diferenciais na GCA são: idade (acima de 50 anos) e frequente acometimento da artéria temporal com risco de perda de visão. A outra doença de descrição recente e mais rara, porém que não pode ser esquecida, é a doença sistêmica associada a aumento de IgG4. Nesses casos, o acometimento principal vascular é da artéria aorta.

Os cuidados terapêuticos incluem aspectos clínicos e cirúrgicos. Além da pressão arterial, deve-se controlar os lipídeos, que têm papel importante na formação precoce de placas

ateromatosas na parede dos vasos lesados. Nas fases ativas da doença, os corticosteroides aliviam os sintomas, a febre desaparece e as provas inflamatórias retornam aos valores normais. Ocorre melhora do fluxo vascular após uso dos esteroides na fase ativa da doença. Apesar das vantagens desse medicamento, é necessário observar com cuidado seus efeitos sobre a pressão arterial, provocando crises hipertensivas ou favorecendo a aterogênese. As doses utilizadas são inicialmente de 1 mg/kg/dia (prednisona), reduzidas gradualmente de acordo com a melhora clínica e laboratorial, até a retirada total. Alguns pacientes têm que permanecer com doses baixas de 5 ou 10 mg/dia, para evitar o aparecimento de sintomas.

Cerca de 80% dos portadores de TA apresentam recidivas durante a evolução da doença, principalmente na fase de redução do corticoide. Para evitar esses quadros, outros imunossuppressores, incluindo metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetila, leflunomida e ciclofosfamida, foram avaliados para evitar as recidivas e apresentam resultados variáveis. Entretanto, o estudo de coorte do National Institute of Health (NIH) revelou que apenas 1/3 dos pacientes tratados com corticosteroides e imunossuppressores apresentam remissão clínica; além disso, muitos desenvolvem novas lesões arteriais mesmo com o tratamento. Sendo, portanto, necessária a pesquisa de novas terapias. Há na literatura séries de caso com o uso de anti-TNF em pacientes refratários com bons resultados. Em relação aos outros imunobiológicos, há poucos dados, apenas relatos de caso com o uso de tocilizumabe e rituximabe. O uso de abatacepte está sendo avaliado em estudos.

O tratamento cirúrgico é útil na retirada dos aneurismas, construção de pontes arteriais com *bypass* e realização de autotransplantes renais para corrigir a hipertensão renovascular decorrente da estenose da artéria renal. O tratamento com angioplastia transluminal percutânea tem mostrado resultados imediatos favoráveis, porém com recidivas a médio e longo prazos. Esse procedimento só pode ser realizado em vaso sem inflamação aguda, pois pode ocorrer a sua ruptura devido à fragilidade da parede.



**FIGURA 27.17** Arterite de Takayasu. Tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional mostrando estenose do ramo direito da artéria pulmonar e do tronco celíaco.



Em 2005, Voltarelli *et al.* publicaram o primeiro caso e foram pioneiros em transplante de célula-tronco hematopoiética (TCTH) em arterite Takayasu. O paciente não respondia aos múltiplos tratamentos convencionais com imunossupressores. Após dois meses do transplante, observou-se melhora significativa tanto clínica quanto angiográfica, e que se manteve no seguimento após 29 meses. A hipótese levantada para explicar a melhora foi de uma indução da neoangionênese de modo semelhante ao que se admite ocorrer nos casos de esclerose sistêmica.<sup>18</sup> Casos isolados de transplantes de medula em vasculites (Doença de Behçet, policondrite recorrente) têm sido relatados, porém ainda sem determinar o real valor desse procedimento.<sup>19,20</sup>

### ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES (GCA)

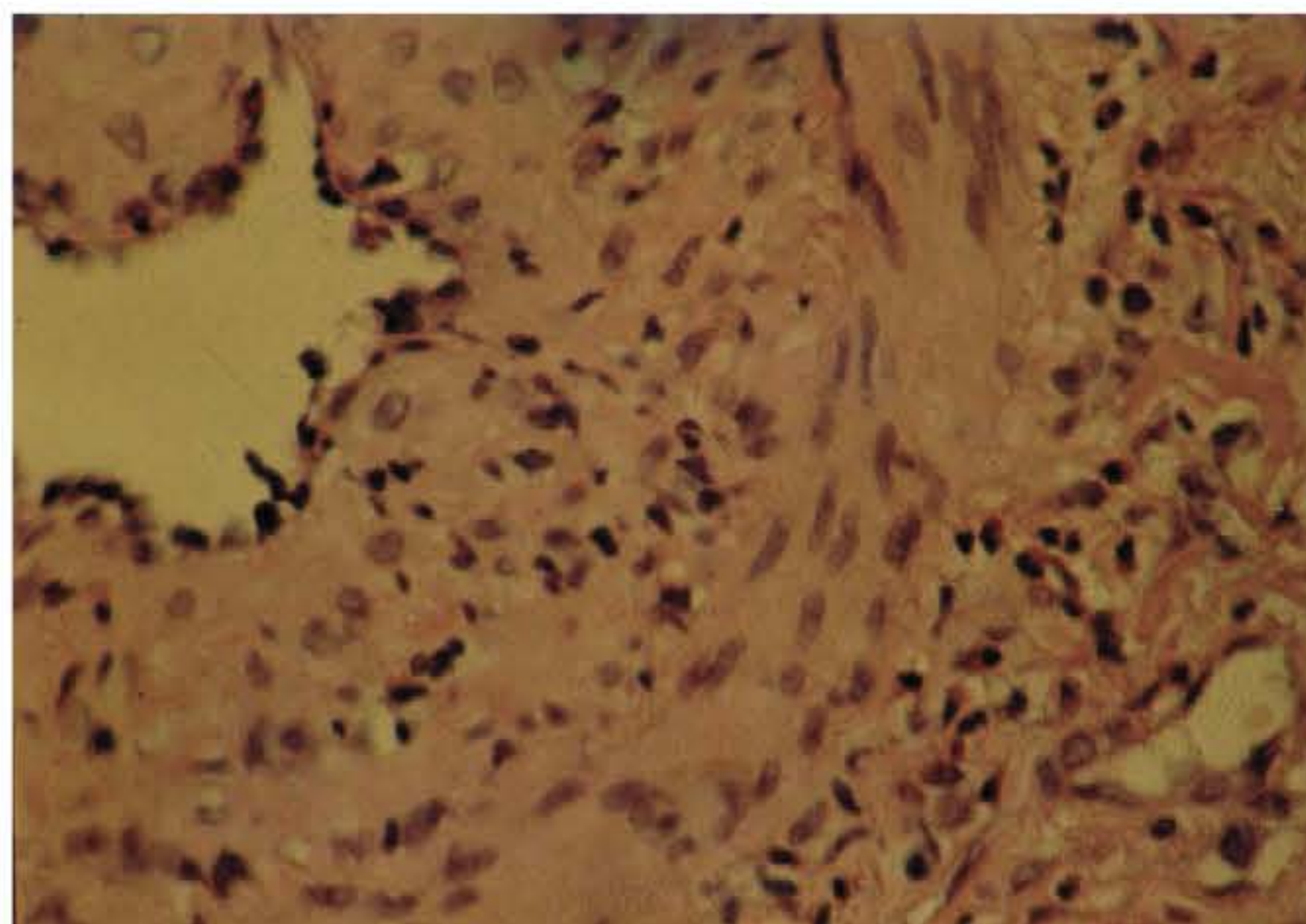
Do mesmo modo que várias outras vasculites, é imprecisa a data em que pela primeira vez essa doença foi descrita. Relatos do século X feitos por um oftalmologista, Ali Isa Baghdad, em um livro de biografia persa, descrevem excisão de artéria temporal seguida de cauterização por dor crônica e aguda dos olhos, terminando em cegueira. Em 1890, J. Hutchinson descreveu arterite temporal com gangrena da artéria, sugerindo que a causa seria o envelhecimento da artéria com depósitos de cálcio. Hurton *et al.*, em 1932, professores na Mayo Clinic em Rochester, descreveram com detalhes as alterações da artéria, inclusive confirmando a presença de granulomas no estudo histológico.

Chamada inicialmente de arterite temporal devido à gravidade do acometimento dessa artéria e seus ramos, provocando cegueira súbita, o nome mais apropriado atualmente é de arterite de células gigantes (GCA), por causa da presença de lesões nos outros grandes vasos, como artérias carótidas, subclávias e aorta, muitas vezes sem acometimento da artéria temporal.<sup>21</sup> As alterações histopatológicas e etiopatogênicas são semelhantes à arterite Takayasu, permitindo supor que sejam a mesma doença, que se manifesta em idades diferentes e com certas peculiaridades próprias. A GCA acomete vasos de grande e médio calibres e incide predominantemente em mulheres de idade superior a 50 anos. Muitas vezes ocorre conflito diagnóstico com a arterite Takayasu quando as alterações clínicas surgem em mulheres entre 40 e 50 anos. As manifestações são variadas e inespecíficas, tais como febre, dores musculares proximais nos membros superiores e inferiores, cefaleia e distúrbios visuais. O quadro de dores musculares é semelhante ao da polimialgia reumática (PR), entidade que acomete indivíduos acima de 60 anos, de início súbito, com hemossedimentação bastante elevada e sem alterações de enzimas musculares, assim como da biópsia muscular. Admite-se que essas duas doenças pertençam a um mesmo espectro, estando em um extremo a forma mais branda (PR) e no outro a forma mais grave (GCA). As manifestações que sugerem mais fortemente o diagnóstico são: cegueira de instalação súbita, claudicação da mandíbula e sensibilidade no couro cabeludo e na artéria temporal (Tabela 27.6). De todas essas alterações, a mais grave e muitas das vezes irreversível é a perda de visão, que pode ser a primeira manifestação da doença. Um atraso no início do tratamento pode facilitar o aparecimento de cegueira também no outro olho. Os exames laboratoriais são inespecíficos.

**TABELA 27.6** Arterite de células gigantes

Dados clínicos diagnósticos	
Cegueira súbita	
Claudicação mandibular	
Sensibilidade dolorosa	{ Couro cabeludo Artéria temporal

A hemossedimentação está muito elevada (em geral acima de 70 mm/h), mas raramente pode ser mais baixa ou mesmo normal, dificultando o diagnóstico. Algumas vezes, pode-se encontrar aumento acentuado e isolado da proteína C reativa, dado que também orienta positivamente para o diagnóstico. A biópsia da artéria temporal é fundamental para a confirmação da arterite: retiram-se cerca de 3 cm da artéria suspeita e são feitos inúmeros cortes para a análise. Como um resultado negativo não invalida a suspeita clínica, procede-se à biópsia da artéria contralateral. Se ainda assim o resultado for negativo, mas com um quadro clínico fortemente sugestivo, deve-se iniciar o tratamento. A angiografia temporal precedendo a biópsia pode auxiliar na localização da lesão, mas a alta incidência de tortuosidades e estreitamentos devido à aterosclerose, em pacientes nessa faixa etária, limita a interpretação dos resultados. Estudos recentes têm procurado avaliar a utilidade da cintilografia (SPECT com gálio 67) no sentido de ampliar os métodos diagnósticos utilizados. Os achados histopatológicos são de uma pan-arterite com necrose e proliferação da camada média, ruptura da limitante interna e externa, proliferação endotelial e infiltrado constituído por células mononucleares e gigantes (Figura 27.18). Como a artéria temporal pode estar acometida por outras vasculites, devem-se afastar esses diagnósticos, principalmente de poliarterite nodosa, devido à sua maior gravidade e a complicações sistêmicas mais amplas. O tratamento é feito com corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia), com boa resposta inicial, e deve ser iniciado precocemente, a fim de evitar a cegueira. Se alteração visual ou outras manifestações isquêmicas estiverem presentes, considerar pulso com metilprednisolona



**FIGURA 27.18** Arterite de células gigantes. Artéria temporal, mostrando processo inflamatório linfomononuclear com proliferação das camadas média e endotelial.



1.000 mg/dia por três dias consecutivos. O acompanhamento é feito pela hemossedimentação, reduzindo-se o esteroide após a sua normalização. Com doses baixas, pode haver reagudização da doença, exigindo novo aumento do corticoide. O tempo médio de uso do corticoide é superior a 1 ano, e o prognóstico é bom, desde que as complicações mais graves não tenham ocorrido. Os efeitos colaterais desse medicamento utilizado por longos períodos em osteoporose, diabetes, hipertensão arterial, catarata e infecções permitiram que estudos fossem feitos com outras drogas no tratamento dessa doença. Entretanto, os resultados com o uso de outros imunossuppressores não são animadores. O uso de metotrexate apresenta efeito mínimo como droga poupadora de corticosteroides, segundo estudos prévios. Além disso, estudos com uso de anti-TNF falharam em mostrar benefício desta droga. Relatos recentes mostraram um possível efeito positivo com o uso do tocilizumabe (anti-IL-6), entretanto, mais estudos são necessários para comprovar este benefício.

### ARTERITE COM PREDOMÍNIO DOS VASOS DE MÉDIO CALIBRE

#### POLIARTERITE NODOSA (PAN)

A primeira vasculite identificada e descrita com precisão foi a poliarterite nodosa. Ela serviu de base para o reconhecimento e a identificação das demais vasculites sistêmicas. Em 1554, o professor Antoine Saporta de Montpellier descreveu os aneurismas sífilíticos nas artérias intra-abdominais, e, em 1815, o professor Joseph Hodgson complementou esses achados, mostrando as mesmas alterações em pacientes não sífilíticos. Estudou detalhadamente a parede dos vasos, identificando o processo inflamatório da musculatura das artérias. Em 1866, Kussmaul e Maier fizeram a descrição completa da doença, que chamou de periarterite nodosa. O estudo microscópico foi extremamente minucioso, permitindo concluir que as lesões na parede vascular eram predominantemente na camada adventícia e, por extensão, afetando a camada muscular, com pouco ou nenhum acometimento do endotélio. Esses achados são observados nos estudos atuais. Apesar de as lesões principais decorrerem do acometimento de vasos de médio calibre, vasos de menor calibre também podem estar envolvidos. A população mais acometida é a do sexo masculino (1,5/1,0), em uma faixa de idade cujo pico é entre 40 e 60 anos. Os sintomas gerais são febre, emagrecimento, astenia e dores musculares, enquanto os sinais clínicos mais importantes são secundários a lesões vasculares, provocando isquemias e hemorragias em órgãos afetados. Os mais frequentemente acometidos são rins, sistema nervoso (central e periférico), coração e intestino (isquemia mesentérica). Os nódulos palpáveis em vasos subcutâneos são raramente observados, assim como o comprometimento de vasos pulmonares e da pele. O acometimento renal é decorrente da inflamação da artéria renal ou de seus ramos intrarrenais até as arteríolas, provocando isquemia glomerular. Em decorrência, a isquemia renal ocasiona hipertensão arterial, favorecendo ainda mais a deterioração dos rins.<sup>22</sup> A presença de glomerulonefrite (hematúria, proteinúria e leucocitúria) associada a sintomas gerais inespecíficos e na ausência de artérias maiores acometidas, de acordo com os consensos internacionais de 1994 e 2012, classifica esses pacientes como portadores de poliangiíte microscópica

(MPA). A biópsia renal deve ser realizada para diferenciar essas duas entidades. As lesões dos nervos periféricos provocam grande desconforto aos pacientes. As alterações sensitivas (parestesia) geram muito desconforto e as dores podem se tornar insuportáveis e de difícil controle pelos analgésicos. Quando a motricidade também está afetada, ocorre atrofia muscular, incapacitando a marcha. O exame eletroneuromiográfico identifica as alterações, confirmando o diagnóstico de mononeurite multiplex. Quando os sintomas estão presentes nos pés, a biópsia do nervo sural confirma o diagnóstico de vasculite em quase 80% dos casos, mas o valor desse procedimento cai para 20% quando tais sintomas não estão presentes. As arterites intracranianas provocam isquemias transitórias ou verdadeiros acidentes vasculares cerebrais (isquêmicos e hemorrágicos) de graves consequências. A lesão coronariana se manifesta clinicamente por angina e infarto, porém é de difícil diagnóstico em vida, pois nos pacientes com mais de 45 anos a lesão é confundida, na arteriografia, com trombo aterosclerótico, e somente o exame histopatológico diferenciaria as duas entidades. O quadro doloroso abdominal é decorrente de lesões isquêmicas das artérias celiaca e mesentérica (superior e inferior). Complicações fatais acontecem mesmo quando a intervenção cirúrgica se dá no momento certo (Tabela 27.7).

**TABELA 27.7** Poliarterite nodosa

<b>Predomínio do sexo masculino</b>	40-60 anos
<b>Sintomas gerais</b>	Febre, emagrecimento, astenia, dores musculares
<b>Órgãos acometidos</b>	Rim, sistema nervoso central (AVC) e periférico (mononeurite multiplex), coração e intestino
<b>Diagnóstico</b>	Arteriografia biópsia (nervo sural, músculo, rim, testículo)
<b>Tratamento</b>	Corticosteroide, imunossupressor

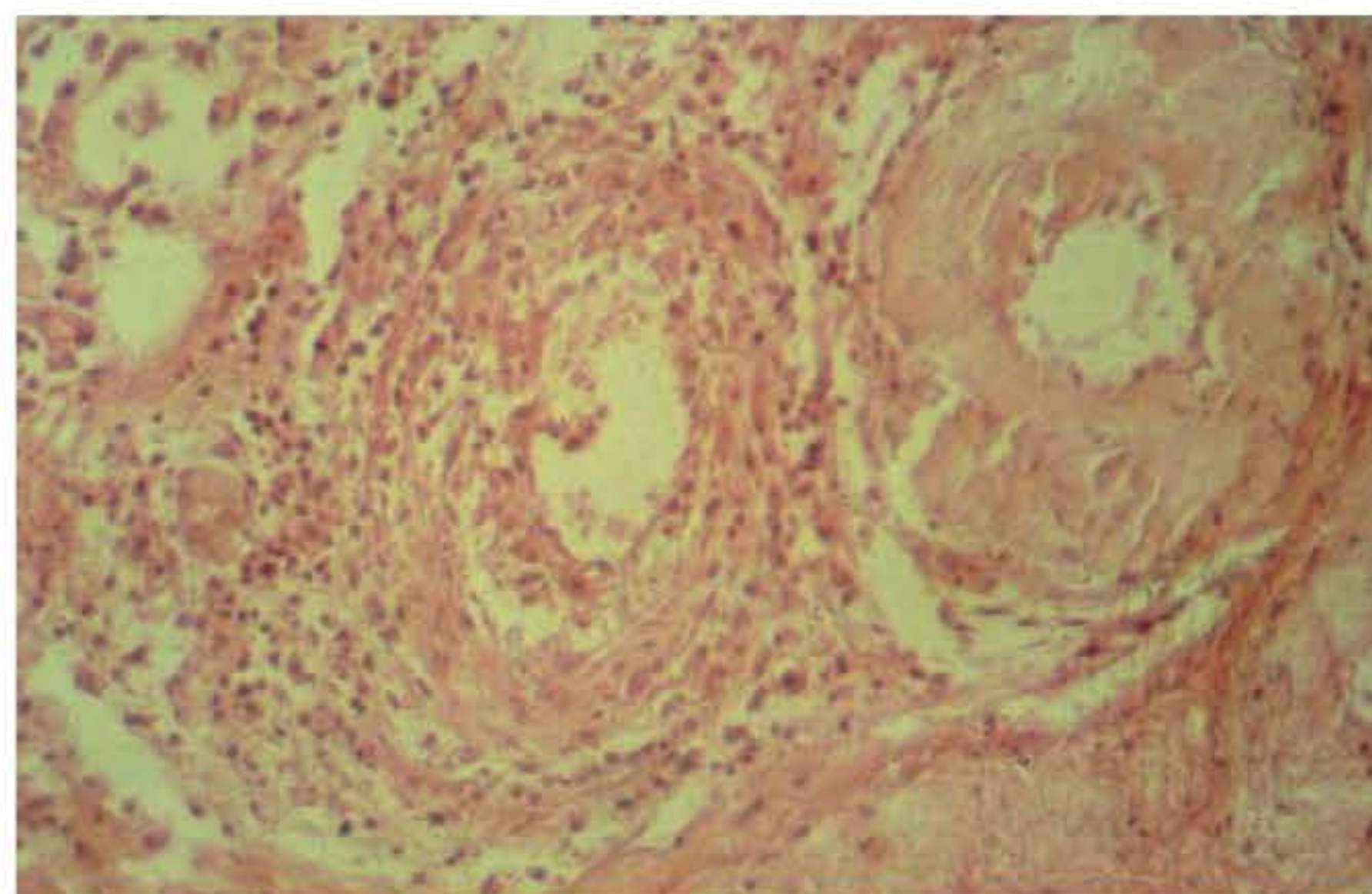
AVC: acidente vascular cerebral.

As formas limitadas ou de órgão único da poliarterite podem ocorrer, e os locais preferenciais são mama, apêndice, vesícula e testículo (Figura 27.19). Os achados histopatológicos são idênticos aos da forma clássica, mas dela se diferenciam pela ausência de manifestações sistêmicas. O diagnóstico é feito após exploração cirúrgica devido ao quadro agudo isquêmico do órgão afetado. Os exames laboratoriais na forma sistêmica da PAN não são suficientes para a confirmação diagnóstica, servindo apenas para comprovar a atividade inflamatória e lesões em determinados órgãos. Assim, podem ser observadas anemia normocítica normocrômica, leucocitose (atingindo, às vezes, 50.000/mm<sup>3</sup>), hemossedimentação elevada, eletroforese de proteínas com albumina diminuída e gamaglobulina discretamente aumentada. As provas imunológicas, como fator antinuclear, fator reumatoide, complemento sérico e imunocomplexos circulantes, raramente se apresentam alteradas. Em alguns casos, a positividade do p-ANCA sugere a vasculite sistêmica. Mesmo comprovada a participação do sistema imunológico em cortes histológicos, as alterações parecem se processar de maneira



lenta, permitindo a normalização dos componentes séricos e, assim, impedindo que exames laboratoriais detectem as alterações. O diagnóstico pode ser confirmado por arteriografia e biópsia. O exame contrastado das artérias revela aneurismas no nível da bifurcação dos vasos intraparenquimatosos, e sangramentos desses aneurismas também podem ser confirmados pela arteriografia, com incidência mais frequente em rins, fígado e intestino. A biópsia em território acometido tem alto grau de positividade, e os locais preferenciais são o nervo sural, o músculo, o testículo e os rins. Deve-se ponderar sempre que a biópsia visceral, de importante valor diagnóstico, apresenta alto risco de hemorragia; assim, ela somente deve ser realizada quando for fundamental para o diagnóstico ou para orientar o tratamento a ser seguido. Os achados histológicos característicos são: necrose fibrinoide, ruptura da limitante interna, proliferação endotelial e infiltrado inflamatório constituído por células polimorfonucleares e mononucleares. As lesões são vistas nas artérias musculares de médio calibre e no nível das bifurcações. Como a doença evolui em surtos, as lesões encontram-se em diferentes estágios de evolução histológica: no início, o infiltrado celular é predominantemente constituído por polimorfonucleares; posteriormente, essas células são substituídas por linfócitos e monócitos (Figura 27.20). Evoluindo para cicatrização e fibrose, as lesões provocam deformidade na luz dos vasos, o que favorece o aparecimento de complicações tardias, como os acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos.

O diagnóstico diferencial é extremamente amplo, sobretudo nas fases iniciais da doença, que pode ser confundida com doenças infecciosas, como a endocardite bacteriana. Além disso, a presença do vírus da hepatite B pode ter significado diagnóstico. Devem ser afastadas ainda doenças como outras vasculites sistêmicas, doenças neoplásicas (leucemia de células cabeludas, leucemia promielocítica) e abuso de drogas (anfetaminas).

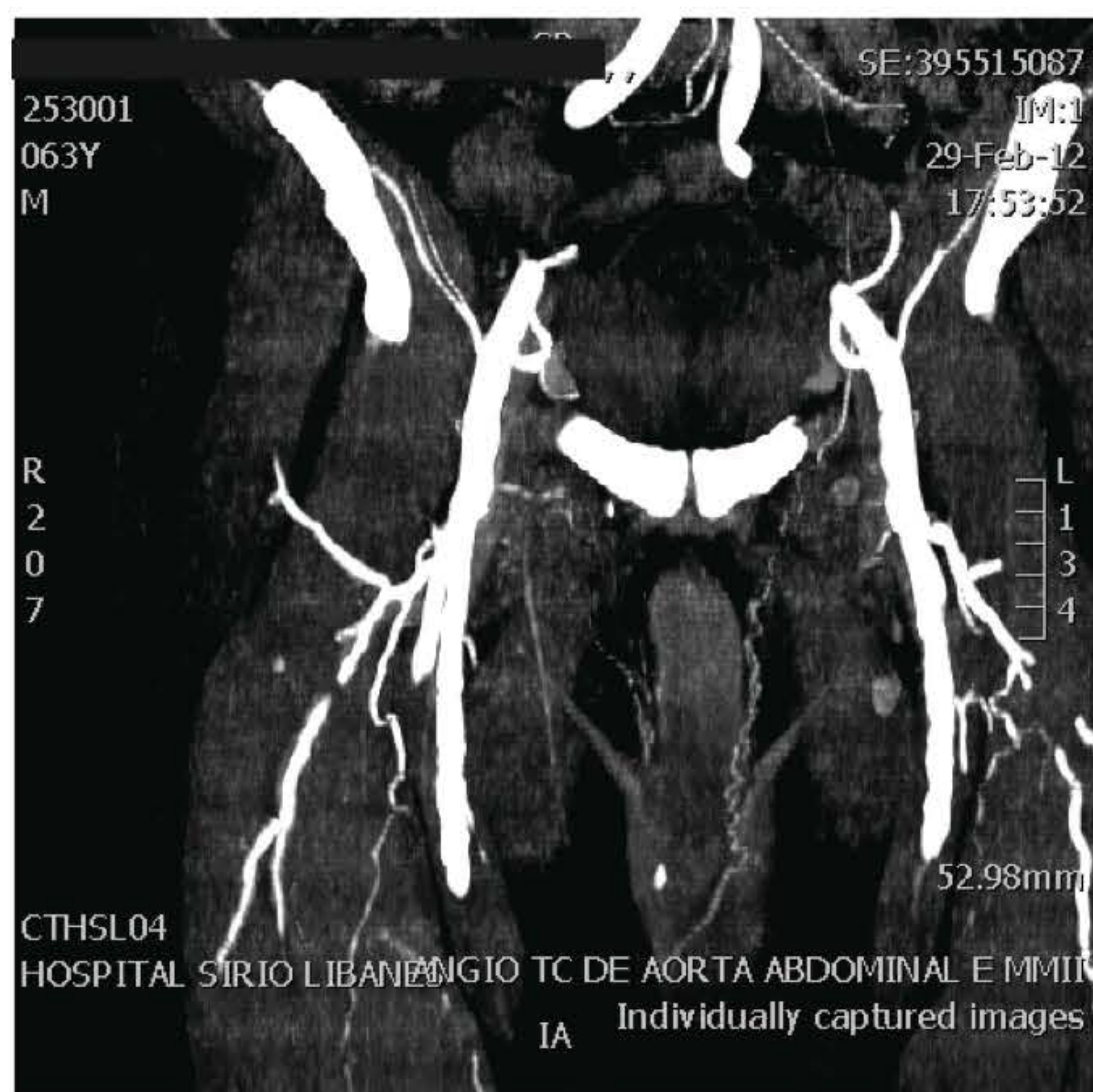


**FIGURA 27.20** Poliarterite nodosa. O corte histológico mostra dois ramos arteriais no nível da bifurcação: um deles (à direita) apresenta proliferação endotelial e necrose da camada muscular, com intenso infiltrado celular na adventícia. O vaso da esquerda apresenta pouco infiltrado celular, camada muscular substituída por fibrose e com sua luz reduzida. Os ramos de um mesmo vaso encontram-se em estágios diferentes do processo inflamatório.

O tratamento da poliarterite nodosa passou por profundas modificações quanto ao seu curso e prognóstico. Com a introdução dos corticosteroides, a sobrevida se elevou de 15% para 50% em 5 anos, e a associação com drogas imunossupressoras, principalmente ciclofosfamida, estendeu essa sobrevida para 80%. A dose de corticosteroide é de 1 mg/kg/dia (prednisona), dose única diária, ou pulso com metilprednisolona 1 g/dia endovenoso por 3 dias consecutivos, seguido de corticoide oral. A ciclofosfamida também pode ser utilizada sob a forma de pulso endovenoso (600 mg/m<sup>2</sup>) a cada 4 semanas, ou via oral na dose de 2-3 mg/kg/dia. Nas formas graves de apresentação da doença, recomenda-se o uso concomitante das duas drogas sob a forma de pulso acima descrito, seguido de corticosteroide via oral. Nos estudos feitos com associação de plasmáfereze não foi observada superioridade na resposta terapêutica. As maiores complicações observadas com a medicação são de natureza infecciosa, tanto por bactérias como por fungos.

### DOENÇA DE KAWASAKI (KD)

Tomisaku Kawasaki, em 1961, observou o primeiro caso de uma doença até então desconhecida. Coletou 50 casos nos anos seguintes e acabou descrevendo a doença que recebeu seu nome. Trata-se de uma doença aguda, autolimitada e de etiologia desconhecida, mas com características de ser pós-infecciosa. Manifesta-se em crianças abaixo de 4 anos e, raramente, acima dos 8 anos. As características clínicas da KD são: acometimento cutâneo (principal manifestação), com lesões eritematodescamativas generalizadas, inclusive nas regiões palmar e plantar, e mucosa ocular intensamente hiperemiada. As demais manifestações clínicas são: febre, adenomegalia cervical, língua e lábios avermelhados. A vasculite se manifesta na artéria coronária em 10% a 68% dos casos, com sintomas isquêmicos miocárdicos que vão desde angina até infarto, podendo ocorrer óbito em 2% dos casos. Muitas vezes as lesões residuais da coronária evoluem com formação de aneurismas. O tratamento com aspirina e corticoide não previne



**FIGURA 27.19** Arterite testicular (exame de Angio-CT). Quadro clínico de poliarterite nodosa com sintomas testiculares.



o aparecimento dessas graves complicações, enquanto o uso de gamaglobulina endovenosa parece mudar o curso da doença, diminuindo a incidência de lesões coronarianas.

### ARTERITE PRIMÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (APSNC)

Essa doença tornou-se melhor conhecida nos últimos anos, quando mais de 100 casos foram descritos, somando-se aos 40 relatados anteriormente.<sup>23</sup> Duas formas clínicas têm sido descritas. Uma delas tem evolução mais aguda de início súbito, com febre e cefaleia, frequentemente acompanhada de acidente vascular cerebral, e é chamada também de angiíte benigna do SNC (ABSNC). Acomete mais as mulheres e pode ser revertida totalmente com a terapêutica. O diagnóstico é feito pela arteriografia, que mostra as lesões arteríticas características, com estenoses e dilatações dos vasos intracerebrais. O liquor é geralmente normal, e os demais exames laboratoriais pouco ajudam no diagnóstico, pois mesmo as provas inflamatórias estão pouco alteradas. A outra forma de acometimento do SNC atinge principalmente as meninges, caracterizando-se clinicamente por cefaleia por mais de três meses, com alterações focais e cognitivas e parestesias. Essa é a angiíte primária clássica, também chamada de angiíte granulomatosa do SNC (AGSNC). Nesses casos, o liquor apresenta pleocitose de células mononucleares e a arteriografia pouco auxilia, pois as alterações são de vasos menores, pouco evidenciados nesse exame contrastado.<sup>24</sup> Essa forma de acometimento do SNC poderia se enquadrar na vasculite de pequenos vasos, mas didaticamente ficaria confuso separá-la da outra forma de acometimento do SNC descrita anteriormente (Tabela 27.8). A biópsia cerebral, ultimamente realizada com maior frequência, traz informações de valor diagnóstico na forma granulomatosa e deve ser realizada nos casos em que houver suspeita clínica e em uma área em que a ressonância magnética indicar alterações de sinal. Sempre que houver dúvida diagnóstica, devem ser excluídas as formas de envolvimento cerebral que ocorrem em doenças sistêmicas, tais como: lúpus eritematoso sistêmico, doenças infecciosas, neoplasias, drogas, outras vasculites sistêmicas, doenças autoimunes e moléstias mais raras (sarcoidose, amiloidose). Por ser doença uniformemente fatal sem tratamento, por isso este deve se iniciar logo após o diagnóstico. Corticoide e citostático (ciclofosfamida) em altas doses podem induzir remissão da doença, aumentando a sobrevida. As drogas podem ser retiradas lentamente até a suspensão total, devendo os pacientes ser avaliados periodicamente.

**TABELA 27.8** Arterite do sistema nervoso central

	ABSNC	APSNC
Início	Súbito	Insidioso
Clínica	AVC	Distúrbios focais
Calibre dos vasos	Médios	Pequenos
Liquor	Normal	Alterado
Arteriografia	Alterada	Normal
Biópsia	Alterada	Alterada
Prognóstico	Bom	Mau

ABSNC: acometimento agudo benigno do sistema nervoso central; APSNC: acometimento primário do sistema nervoso central; AVC: acidente vascular cerebral.

### ARTERITE COM PREDOMÍNIO DOS VASOS DE PEQUENO CALIBRE

Nesse grupo de vasculites, as lesões ocorrem a partir das pequenas artérias intraviscerais, atingindo arteríolas, capilares e vênulas. O aspecto histológico, tanto à microscopia óptica como à imunofluorescência, diferencia as vasculites quanto à presença ou não de granulomas e depósitos de imunocomplexos. Também as manifestações clínicas são diferentes, não só na forma de apresentação como também nos aspectos evolutivo e de prognóstico (Tabela 27.9). Após o Consenso de 2012, as vasculites de pequenos vasos passaram a ser agrupadas de modo diferente, divididas de acordo com a presença ou não do anticorpo ANCA. As vasculites que apresentam esse anticorpo são chamadas de pauci-ímmunes, isto é, não apresentam imunocomplexos nas lesões, quando submetidas a exame histopatológico. A característica principal desse grupo é o potencial de gravidade que apresenta em razão do papel patogênico atribuído ao ANCA.

### ANGIITES SEM DEPÓSITOS IMUNES (PAUCI-IMUNES)

#### Poliangiíte granulomatosa eosinofílica (EGPA)

Doença rara em nosso meio, acomete principalmente vasos pequenos, podendo, no entanto, atingir os de médio calibre, à semelhança da poliarterite nodosa. O que diferencia fundamentalmente essas duas entidades, além do calibre do vaso acometido, é a alta incidência de lesões pulmonares, eosinofilia e lesões

**TABELA 27.9** Estudo comparativo clínico, laboratorial e histológico entre vasculites de pequenos vasos

	Vasculite por IgA	Crioglobulinemia	MPA	GPA	EGPA
Sinais e sintomas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Depósito de IgA	Sim	Não	Não	Não	Não
Crioglobulinas	Não	Sim	Não	Não	Não
ANCA	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Granuloma necrotizante	Não	Não	Não	Sim	Sim
Asma e eosinofilia	Não	Não	Não	Não	Sim

MPA: poliangiíte microscópica; GPA: poliangiíte granulomatosa; EGPA: poliangiíte granulomatosa eosinofílica.



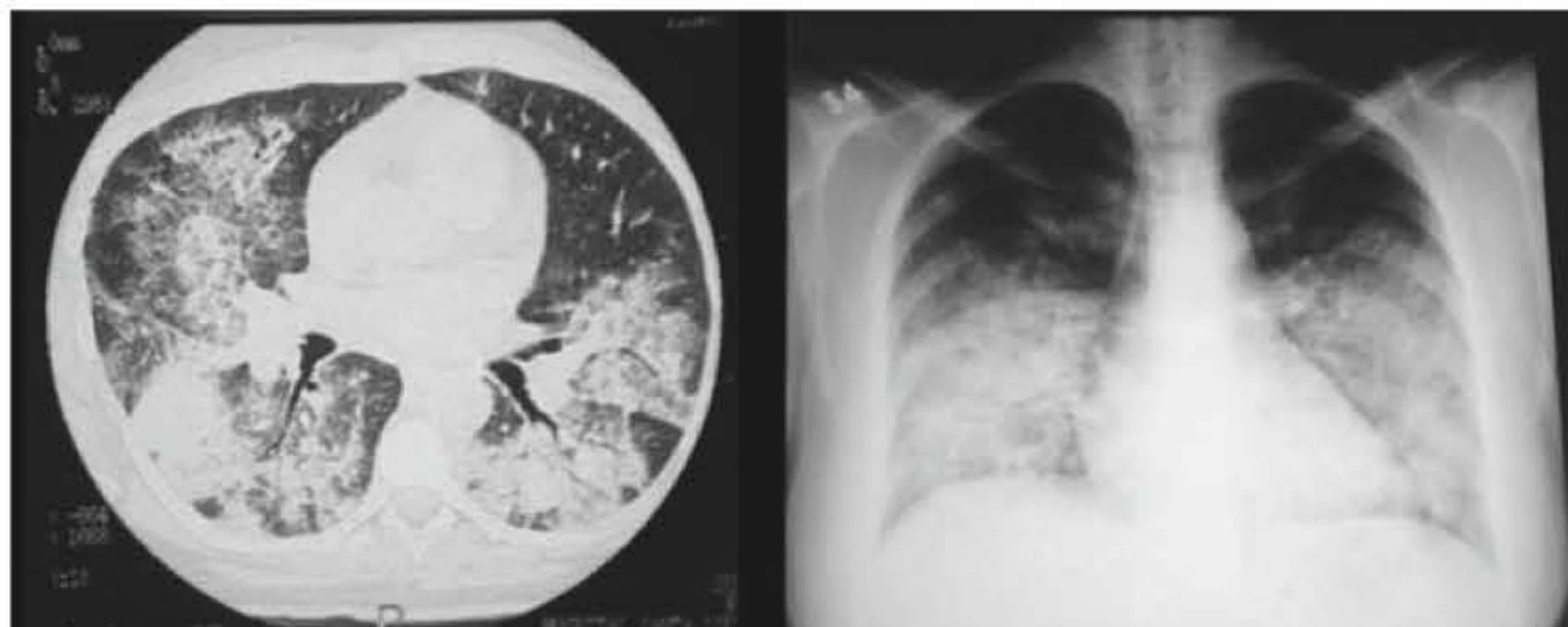
granulomatosas com eosinófilos, que estão presentes na EGPA. A doença ocorre em ambos os sexos, com maior incidência na faixa dos 40 anos. Rinite alérgica e asma brônquica podem preceder o quadro em vários anos ou mesmo surgir concomitantemente. Quando há rinite e lesões pulmonares, o quadro se assemelha a outro tipo de vasculite: a poliangiíte granulomatosa (GPA). As lesões não destrutivas, tanto nasais como pulmonares, ao lado de eosinofilia, orientam no diagnóstico de EGPA. Acometimentos bastante comuns são: mononeurite multiplex (50%), lesões de pele e sintomas constitucionais. O acometimento de SNC, coração e trato gastrointestinal pode ocorrer e implica um pior prognóstico. Os exames laboratoriais mostram anemia, leucocitose, eosinofilia e aumento das provas inflamatórias. O anticorpo p-ANCA (antimieloperoxidase) é encontrado em 40% dos pacientes e geralmente a forma ANCA positivo apresenta quadro clínico diferente da forma ANCA negativo. Na presença de lesão renal e ANCA positivo, o quadro pode ser confundido com poliarterite microscópica. Com relação ao tratamento, pacientes sem manifestações graves podem ser tratados apenas com corticosteroides. Entretanto, na presença de manifestações graves, deve ser associado imunossupressor, primariamente a ciclofosfamida, por 3-6 meses, seguido de manutenção com metotrexate ou azatioprina por pelo menos 12-18 meses. Rituximabe e mepolizumabe (anti-IL5) são terapias que vêm sendo testadas recentemente em EGPA com resultados interessantes, entretanto, são necessários mais estudos para a comprovação de eficácia.<sup>25</sup>

### Poliangiíte granulomatosa (GPA)

Doença que acomete igualmente ambos os sexos; sua maior incidência ocorre na faixa dos 40 anos. A forma completa atinge seios da face, pulmão e rim, podendo afetar territórios como olhos, ouvidos, pele, coração e cérebro. As queixas iniciais podem ser bastante inespecíficas, como cefaleia, mialgias, artralgias, emagrecimento e febre persistente, e podem ser confundidas com inúmeras doenças. Sinusite e tosse crônicas são sugestivas da doença, em cuja evolução ocorrem lesões características da GPA, como destruição do seio e septo nasal e alveolite difusa com ou sem cavitações pulmonares (Figura 27.21). A proptose ocular, muito característica, deve-se ao crescimento de granuloma retro-orbitário. As lesões no SNC podem ocorrer por extensão dos granulomas desenvolvidos nos seios da face e

retro-orbitário, provocando comprometimento dos pares cranianos, aracnoidite de base craniana e hemorragias. O rim é acometido sob a forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva, levando à insuficiência renal. O achado mais sensível e precoce é a presença de hematúria microscópica seguida de elevação dos níveis de ureia e creatinina. A demora no diagnóstico e no tratamento resulta em lesões irreversíveis e determina um pior prognóstico. Até 1985, não havia exames laboratoriais específicos para GPA, a doença era avaliada pela dosagem de provas de atividade inflamatória, anemia, leucocitose e plaquetose. A identificação de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) mostrou ser de grande importância e de alto valor diagnóstico nessa doença. O c-ANCA (anti-proteinase 3) é altamente específico para GPA. Cerca de 80% a 100% dos pacientes com a forma completa de GPA apresentam anticorpo ANCA positivo, nas formas limitadas essa positividade cai para 50% e nos doentes em remissão para 35%. A biópsia do tecido acometido é de grande valor diagnóstico. Nos cortes histopatológicos, encontram-se artérias e veias de pequeno calibre com necrose fibrinoide cercada por um processo inflamatório com células polimorfonucleares, mononucleares e células gigantes formando granulomas. O tecido inflamado muitas vezes é tão extenso que a biópsia não revela o vaso central acometido.

Após o diagnóstico, o tratamento deve começar imediatamente. Nas formas sistêmicas graves, o tratamento de indução deve ser feito com corticosteroides juntamente com ciclofosfamida (diário ou pulso). O esquema padrão utiliza pulso de corticoide endovenoso (EV) (metilprednisolona na dose de 1 g por três dias consecutivos), seguido de corticoide diário (prednisona 1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida EV (15 mg/kg) a cada três semanas ou ciclofosfamida diária (2 a 3 mg/kg/dia). Ainda é controverso na literatura qual esquema de uso de ciclofosfamida (pulso ou diário) é melhor, entretanto, a dose cumulativa com o uso diário é superior e, portanto, isso deve ser ponderado. Recentemente, foi mostrado que o uso de rituximabe (375 mg/m<sup>2</sup>, quatro aplicações com intervalo de sete dias entre elas) associado a corticosteroides é equivalente, em termos de eficácia e eventos adversos em curto prazo, à ciclofosfamida. Além disso, essa droga mostrou-se superior à ciclofosfamida no grupo de pacientes que já apresentavam recidiva da doença. Após a fase de indução do tratamento (3-6 meses), deve ser introduzido um imunossupressor para a manutenção, sendo eles o metotrexate ou a azatioprina por pelo menos 24 meses. O uso do micofenolato de mofetila



**FIGURA 27.21** Poliangiíte granulomatosa. Processo infiltrativo alveolar difuso em ambos os pulmões, associado a escarros sanguinolentos.



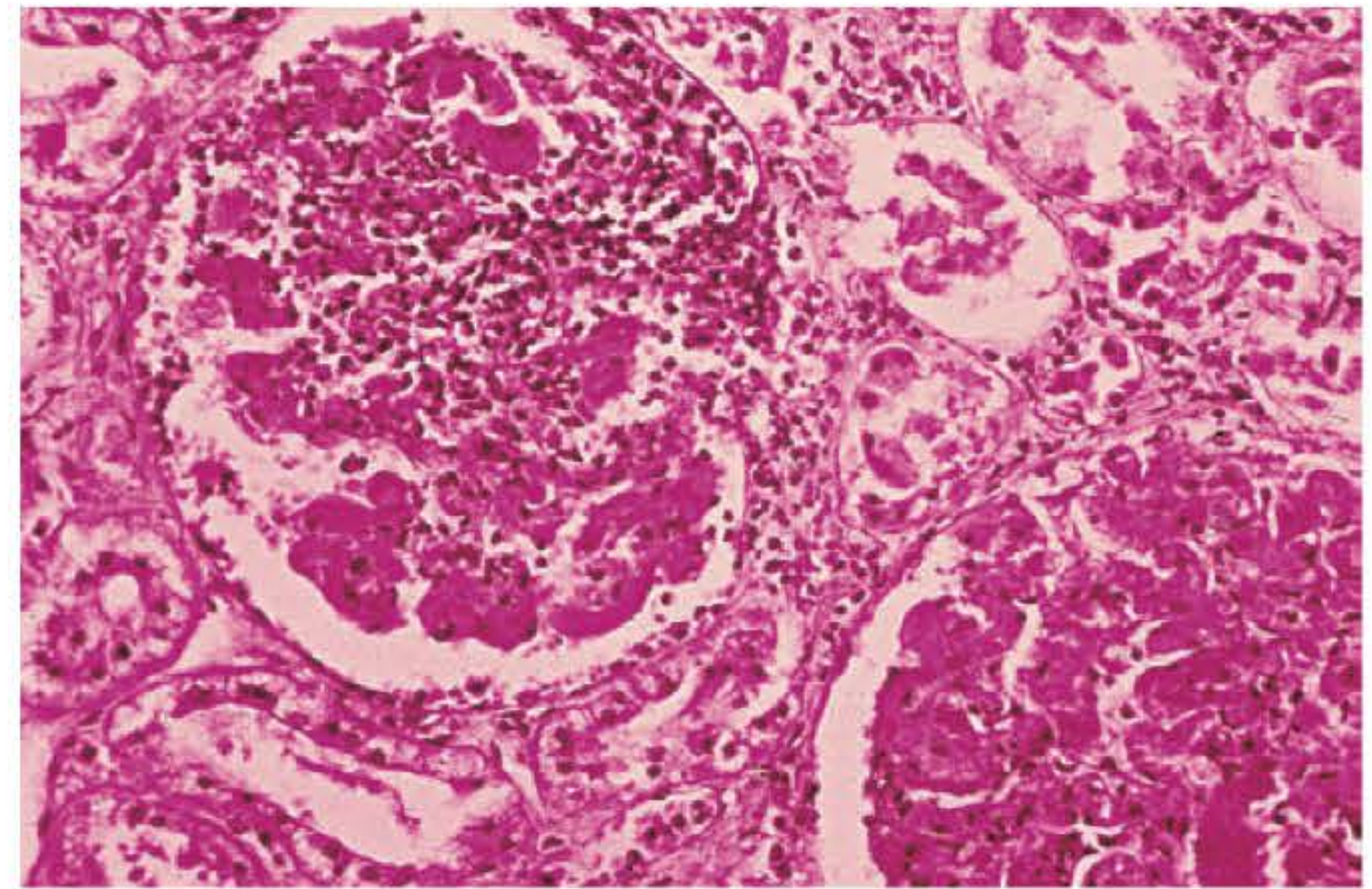
mostrou-se inferior ao da azatioprina, apresentando maior taxa de recidiva. Estudos com rituximabe em doses menores a cada seis meses para a fase de manutenção da terapia estão em andamento. Nas formas ativas, mas menos graves, podemos iniciar o tratamento com metotrexato e, portanto, não fazer a indução com ciclofosfamida. Além disso, quando há sintomas em vias aéreas superiores tem sido associado antibiótico (sulfametoxazol/trimetoprim), com resultados favoráveis (Tabela 27.10). Esse antibiótico também é utilizado como profilaxia da doença e como preventivo de pneumonia por *Pneumocystis carinii* nos pacientes que recebem ciclofosfamida ou rituximabe. Apesar da gravidade da doença, na maioria dos casos (75%) obtém-se a remissão total do quadro, com excelente evolução e aumento da sobrevida. Há recorrência da doença em 50% dos pacientes, principalmente nos que mantêm o ANCA positivo, sendo, portanto, extremamente necessário o seguimento desses pacientes e o uso das medicações de manutenção.

**TABELA 27.10** Poliangiíte granulomatosa

Sexo	M = F
Idade	40 anos
Acometimento principal	Septo e seios paranasais, pulmão, rim
Diagnóstico laboratorial	Anticorpo c-ANCA
Histologia	Infiltrado linfo/histiocitário perivascular com granulomas
Tratamento	Ciclofosfamida, corticoide sulfametoxazol/trimetoprim

### Poliangiíte microscópica (MPA)

Poliarterite nodosa microscópica, atualmente denominada poliangiíte microscópica (MPA), é uma doença que ocupa um espaço de limites imprecisos entre a poliarterite nodosa e a GPA. Sua incidência é de 1/100.000 habitantes, e é mais frequente em homens e com início em torno de 50 anos. Apresenta-se inicialmente com sintomas gerais de febre, astenia e emagrecimento. O acometimento renal está presente em praticamente todos os pacientes no momento do diagnóstico e manifesta-se como glomerulonefrite necrotizante (hematúria micro ou macroscópica, proteinúria e perda de função renal). O acometimento pulmonar ocorre em 25%-50% dos pacientes e a manifestação clássica é a hemorragia alveolar devido à capilarite. Outros sinais e sintomas incluem artralgia, mialgia, púrpura, dor abdominal e neuropatia periférica. Diferencia-se da MPA clássica por acometer somente pequenos vasos e apresentar comprometimento pulmonar. A histopatologia revela vasculite pauci-imune de pequenos vasos, entretanto, diferencia-se da GPA pela ausência de granuloma e da EGPA pela ausência de eosinófilos na biópsia. A biópsia renal apresenta glomerulonefrite com necrose focal, formação de crescentes e ausência ou deposição mínima de imunoglobulinas (Figura 27.22). O ANCA está presente em 80%-90% dos casos, sendo o mais frequente o p-ANCA (anti-mieloperoxidase). O tratamento deve obedecer aos mesmos princípios recomendados para as demais vasculites sistêmicas



**FIGURA 27.22** Poliangiíte microscópica. Glomerulonefrite difusa com crescentes revelando material fibrinoide e infiltrado por polimorfonucleares.

que apresentam gravidade durante sua apresentação: indução, manutenção da remissão e combate imediato às recidivas. A maioria dos estudos prospectivos de tratamento das vasculites ANCA-associadas incluiu pacientes com GPA e MPA, portanto, o tratamento não difere do descrito previamente neste capítulo para GPA.

### ANGIITES COM DEPÓSITOS IMUNES (IMUNOCOMPLEXOS)

Várias afecções podem ser agrupadas, pois apresentam algumas características comuns. Independentemente do estímulo que lhes dá origem, formam-se imunocomplexos circulantes que vão se depositar nos vasos capilares, principalmente na vênula pós-capilar, dando origem à vasculite leucocitoclástica (fragmentos de neutrófilos agrupados junto à parede dos vasos). Usa-se algumas vezes como sinônimo o termo vasculite de hipersensibilidade para designar certas doenças desse grupo, mas há uma tendência a abandonar essa denominação. O quadro histológico mostra necrose fibrinoide com infiltrado de polimorfonucleares e células mononucleares, enquanto a imunofluorescência revela depósito de imunoglobulinas e complemento. Assim, o que vai diferenciar a doença desse grupo é o quadro clínico, além de alguns exames laboratoriais, com exceção da púrpura de Henoch-Schönlein, na qual a imunoglobulina encontrada na biópsia tecidual é predominantemente IgA. As principais doenças desse grupo são: vasculite por IgA, vasculite desencadeada por drogas (incluindo doença do soro), crioglobulinemia mista, vasculite urticariforme hipocomplementêmica, vasculite associada a neoplasias e vasculite das doenças sistêmicas autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, dermatopolimiosite, esclerose sistêmica, Síndrome de Sjögren). É incomum o acometimento de vasos de grande calibre nessas doenças autoimunes sistêmicas.

### VASCULITE POR IGA

Acomete os vasos de pequeno calibre, principalmente em crianças em idade escolar (abaixo de 14 anos, com média de 5,5



anos), incidindo mais raramente em adultos; caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de púrpuras não trombocitopênicas nos membros inferiores, atingindo as nádegas, além de acometimento renal, gastrointestinal e articular (Figura 27.23). A evolução pode ter um ou vários surtos, ocorrendo no outono e inverno, e evolui infrequentemente com crises de glomerulite, resultando em insuficiência renal crônica. A doença surge geralmente após infecção das vias aéreas superiores, mas outros agentes etiológicos também têm sido apontados: os antibióticos, particularmente a penicilina, e antígenos alimentares (leite, ovos, peixes, nozes etc.). Há também relatos de casos após picada de insetos, vacinação e exposição ao frio. Os exames laboratoriais pouco ajudam no diagnóstico: além das alterações nas provas de atividade inflamatória, observa-se um aumento do nível de IgA sérica e de imunocomplexos circulantes com IgA, na fase aguda da doença. Nos tecidos (pele, rim e mucosa intestinal) observa-se uma vasculite leucocitoclástica com deposição de IgA e complemento C3 no nível dos vasos, dado que atribui fortemente a essa imunoglobulina um papel importante no aparecimento das lesões. Apesar de a forma clínica de apresentação poder se confundir com várias doenças de pequenos vasos, os achados histopatológicos permitem distingui-la das demais. Entretanto, quando é encontrado o anticorpo p-ANCA, é difícil a distinção com a poliangiíte microscópica. O tratamento parece não influir de forma importante no prognóstico. Como a doença pode regredir espontaneamente, as medidas de suporte são repouso, analgésicos e eliminação do antígeno, quando este for identificado. Quando a doença surge em adulto, o prognóstico pode ser pior, com maior incidência de evolução para insuficiência renal. Os fatores indicativos dessa pior evolução são hipertensão arterial e síndrome nefrótica. Os corticoides, utilizados na fase aguda para melhora dos sintomas gastrointestinais, não influem na progressão da lesão renal, e, quando esta evolui com queda de função, os imunossupressores são empregados, com resultados contraditórios. Relatos de caso e estudos não controlados revelam resultados favoráveis com o uso de imunoglobulinas, micofenolato de mofetila, metotrexate, rituximabe e plasmáfêrese. Baseado em estudos de genética e de patogênese da doença, futuramente, possivelmente haverá um papel para terapia biológica na vasculite por IgA, particularmente terapias anticélula B e inibidores de IL-1 (baseado na importância do polimorfismo do gene relacionado à IL-1 em doenças renais graves).



**FIGURA 27.23** Vasculite por IgA nos membros inferiores.

## SÍNDROME DE COGAN (CS)

Doença de incidência rara, foi descrita inicialmente por David G. Cogan em 1945. Ocorre em ambos os sexos igualmente e de início próximo dos 30 anos. O acometimento principal ocorre em dois territórios na cabeça: ocular, manifestado por queratite intersticial (associado ou não à uveíte e retinite), e auditivo, associado a alterações vestibulares (semelhante à doença de Meniere), com apresentação clínica de tontura, queda de audição e evoluindo com surdez definitiva. As manifestações clínicas iniciais que sinalizam para a doença, relacionadas aos olhos, são surtos de fotofobia, lacrimejamento e conjuntiva hiperemiada, e relacionados ao ouvido, surtos de vertigem, náusea, vômitos, zumbido e flutuação da audição.

Do ponto de vista fisiopatológico, a CS ocorre devido a lesões inflamatórias de pequenos vasos (vasculite), sem ainda se identificar um agente etiológico. Quanto ao estudo genético (HLA), algumas correlações obtidas não permitem direcionar para um especificamente. O principal diagnóstico diferencial é com a sífilis, cujo diagnóstico deve ser rapidamente excluído através da sorologia apropriada.

Estabelecido o diagnóstico, a investigação a ser feita é avaliar os grandes vasos, pois em cerca de 15% dos casos ocorre alterações semelhantes à arterite Takayasu. Valvulite aórtica com ou sem insuficiência ocorre em 10% dos casos. O acompanhamento e a avaliação da atividade da doença devem ser feitos por especialistas, oftalmo e otorrino, para que definam a estabilidade e o desaparecimento da flutuação dos sinais e sintomas. As provas inflamatórias séricas e o estudo angiográfico são úteis no acompanhamento dos casos de acometimento aórtico.

O tratamento deve ser feito precocemente, pois os resultados são frustrantes, quando já se passaram vários meses do início dos sintomas. Doses elevadas de corticosteroides devem ser utilizadas para se obter um resultado satisfatório. Na ausência de resposta após duas semanas, pode ser associado um imunossupressor (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate), apesar de os resultados apresentados não permitirem uma conclusão precisa, devido ao pequeno número de casos em que eles foram usados.

## VASCULITE PRECIPITADA POR DROGAS/ADJUVANTES

Muitos agentes externos (medicamentos, inseticidas, corantes, alimentos etc.) podem provocar reações de hipersensibilidade após contato com o sistema imune. Depois de absorvidos, eles interagem com o sistema imune, resultando na formação de imunocomplexos. Estes se depositam na parede das vênulas pós-capilares e, por mecanismos quimiotáticos, ativam principalmente linfócitos, que se acumulam em torno da lesão. Essa sequência de eventos caracteriza o mecanismo imunológico tipo III, no qual a imunoglobulina envolvida é principalmente a IgG. Curiosamente, é pequeno o número de neutrófilos acumulados junto aos vasos, ao contrário do que ocorre nas vasculites leucocitoclásticas, nas quais essas células predominam nas primeiras 72 horas e, posteriormente, são substituídas pelos linfócitos. Nas vasculites por drogas, desde o início já se observa a presença de grande número de linfócitos agrupando-se junto à parede dos pequenos vasos acometidos. Consequentemente, a agressão à parede do vaso é mínima. As lesões se localizam principalmente na pele (Figura



27.24), mas podem também ocorrer em pulmão, rim, coração e mais raramente nos demais órgãos. Elas surgem como equimose, petéquia, púrpura, eritema polimorfo e urticária. Muitos casos se assemelham à vasculite por IgA, como a provocada pelo anti-hipertensivo losartana. Às vezes a agressão aos vasos pode ser de extrema gravidade, comprometendo intensamente a rede vascular e ocasionando necroses extensas, culminando em amputações nos membros acometidos (Figura 27.25). Em muitos casos tem sido encontrado p-ANCA positivo, tornando importante a procura desse anticorpo nos casos suspeitos. Inúmeras drogas podem desencadear vasculite de rápida evolução, obrigando ao uso precoce de corticosteroide e plasmáfereze para estancar a evolução das necroses. O tratamento resume-se a retirar o agente desencadeante nos casos leves, enquanto nas formas mais intensas pode-se utilizar corticoides e plasmáfereze para deter o processo e diminuir a carga antigênica, acelerando a resolução do processo. O prognóstico é bom, com regressão das lesões na maioria dos casos.

O uso de compostos com silicone para fins estéticos deve ser lembrado, devido ao seu possível papel etiológico como desencadeante de doenças inflamatórias autoimunes.<sup>26</sup> Tem sido utilizada a sigla ASIA (síndrome autoimune induzida por adjuvante) para agrupar as doenças desencadeadas por esses agentes. Apesar de não haver comprovação estatística, tem surgido um grande número de casos reumatológicos após a colocação de próteses mamárias em um intervalo de meses a mais de dez anos após o procedimento. Essa correlação fundamenta-se em diversos fatores, como a inflamação crônica e persistente na cápsula retirada após vários anos, o encontro de silicone em outras áreas do corpo como gânglios e fígado, mesmo sem ter havido ruptura da prótese, e o aparecimento de autoanticorpos em mulheres que realizaram o procedimento, mesmo sem apresentar nenhum sintoma de doença autoimune. É importante a realização de estudos que identifiquem a parcela da população que geneticamente esteja predisposta a desenvolver doença após o procedimento estético.



**FIGURA 27.24** Vasculite cutânea – após uma semana de uso de ranelato de estrôncio, 2 g/dia.

### VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA

As vasculites crioglobulinêmicas são doenças causadas pelo depósito de imunoglobulinas que têm a capacidade de se precipitar em baixa temperatura. São doenças heterogêneas em relação ao quadro clínico e fatores etiológicos. Além disso, as vasculites crioglobulinêmicas são classificadas em tipo I (monoclonais, associadas a doenças linfoproliferativas) e tipos II e III, que apresentam componentes policlonais (mista) e serão abordadas a seguir.



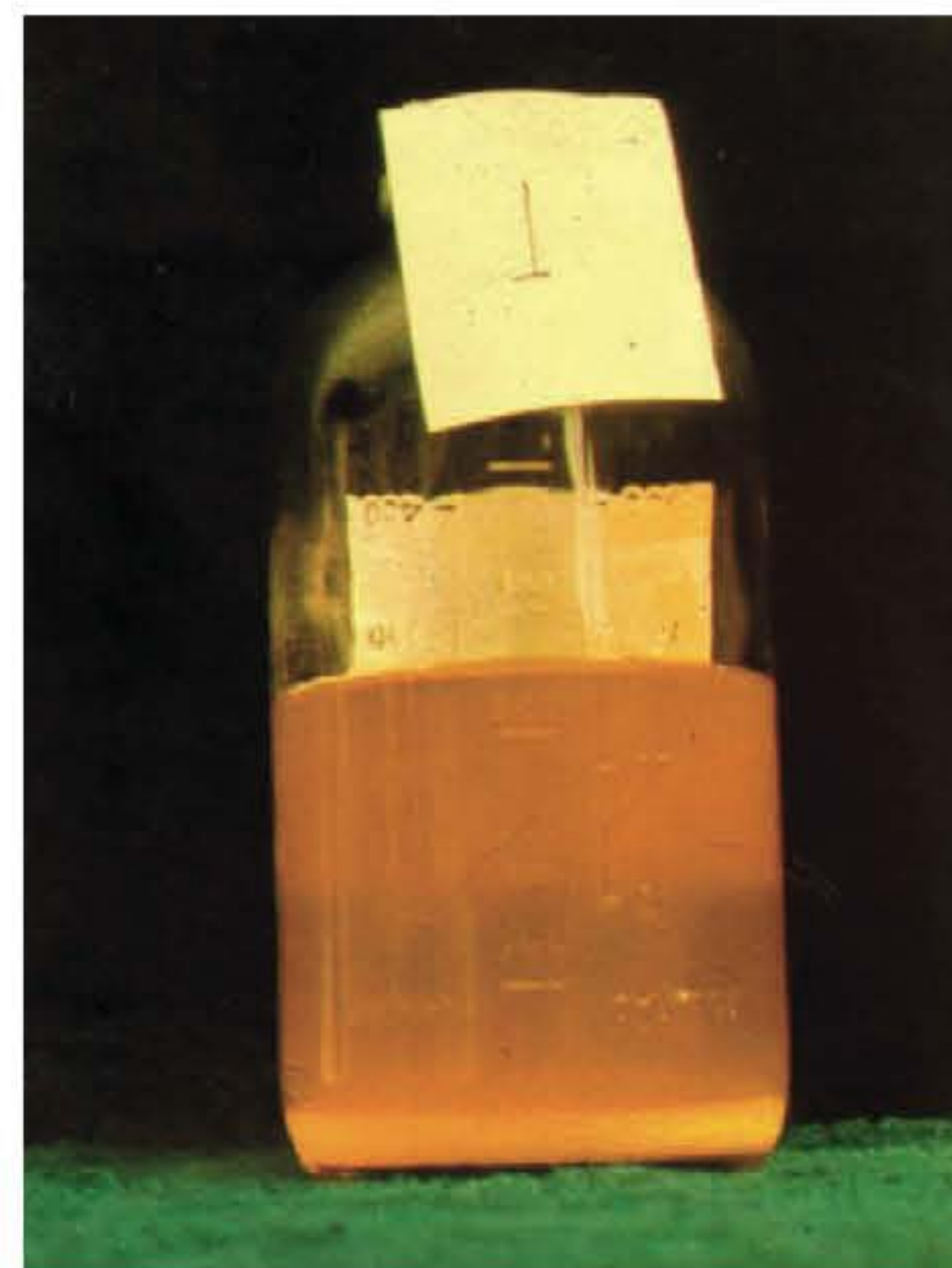
**Vasculite por droga**

**FIGURA 27.25** Vasculite por droga (metimazole). Após a readministração de metimazole para tratamento do hipertireoidismo, a paciente apresentou vasculite de extremidade dos quatro membros, cujo quadro foi controlado com corticoide e plasmáfereze, não evitando porém a amputação de dedos e artelhos. A sorologia revelou a presença de p-ANCA e criofibrinogenemia (fator agravante da vasculite).



A infecção por hepatite C (VHC) é o fator causal em 80% dos casos das mistas e quando não é encontrado outro fator, ela é denominada idiopática (20% dos casos). As manifestações clínicas mais comuns são alterações cutâneas (púrpura), artralgia, neuropatia (sendo a mais frequente a polineuropatia sensorial distal ou sensorial/motora) e glomerulonefrite. A crioglobulinemia é confirmada pela detecção de precipitados proteicos séricos, em soro de pacientes mantidos a 4° C por pelo menos sete dias. Depois da detecção, o precipitado é caracterizado quanto à sua clonalidade a fim de caracterizar o tipo da crioglobulinemia (I, II ou III).

A terapêutica da vasculite crioglobulinêmica deve ser individualizada conforme a etiologia e gravidade das manifestações. Nos principais estudos de terapêutica, a maioria dos pacientes tinha o VHC associado, havendo poucos trabalhos que avaliaram o tratamento da vasculite crioglobulinêmica idiopática. O VHC deve ser tratado sempre, a não ser que haja contraindicação, pois a sua eliminação cursa com resolução sustentada das manifestações da crioglobulinemia. Os pacientes com manifestações mais graves e com risco de vida devem receber imunossuppressores antes do tratamento do vírus, pois o início do tratamento com IFN- $\alpha$  pode piorar a vasculite. Há dados na literatura do uso de corticoesteroides, ciclofosfamida, plasmáfereze (para casos graves) (Figura 27.26).



**FIGURA 27.26** Crioglobulinemia. Crioprecipitado (cor branca) na base do frasco contendo plasma após plasmáfereze. Recentemente, o uso do rituximabe como monoterapia ou associado aos antivirais mostrou-se eficaz no tratamento da vasculite crioglobulinêmica.

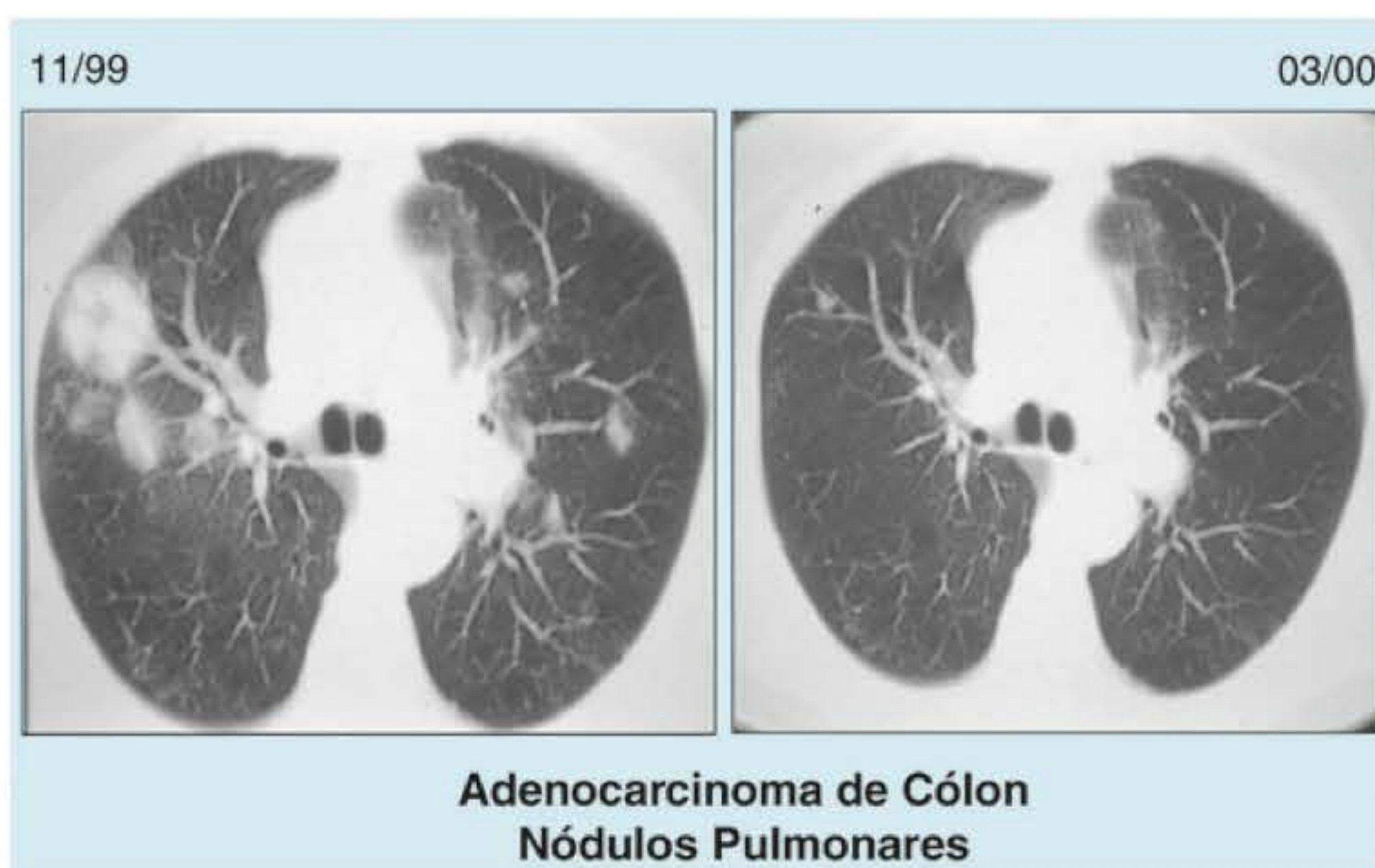
### VASCULITE URTICARIFORME HIPOCOMPLEMENTÊMICA

Vasculite de vaso de pequeno calibre caracterizada por lesões cutâneas urticariformes e complemento sérico baixo. As lesões cutâneas diferenciam-se da urticária comum por permanecerem na mesma área cutânea por mais de 24 horas, serem dolorosas e não pruriginosas, e pela biópsia (vasculite leucocitoclástica com depósito de imunocomplexos na imunofluorescência). Há duas formas clínicas descritas, sendo a primeira caracterizada apenas por lesões cutâneas e complemento sérico baixo e a segunda caracterizada por outras manifestações clínicas associadas: artrite, glomerulonefrite, uveíte, angioedema, doença pulmonar obstrutiva crônica e serosite.

O tratamento é feito com drogas geralmente utilizadas no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e varia conforme a manifestação clínica.

### VASCULITE ASSOCIADA À NEOPLASIA

Casos de associação de neoplasias com vasculite têm sido relatados na literatura, e os tumores mais citados são doença de Hodgkin, outros linfomas, mieloma múltiplo, mielodisplasia, carcinoma de mama, tubo digestivo, pulmão e ovário. As vasculites relacionadas descritas podem ser de diferentes calibres, tais como arterite Takayasu, arterite com células gigantes,



**Adenocarcinoma de Cólon  
Nódulos Pulmonares**

**FIGURA 27.27** Nódulos pulmonares assintomáticos recorrentes sem tratamento, cuja biópsia revelou poliangiíte granulomatosa. Após a retirada do tumor intestinal, os nódulos não foram mais visualizados.



poliarterite nodosa e angiíte leucocitoclástica cutânea, sendo esta última a mais comum. Às vezes, a vasculite tem um comportamento evanescente, surgindo e desaparecendo espontaneamente, sem nenhum tratamento a ela dirigido (Figura 27.27). A vasculite pode anteceder o tumor em meses ou anos, o que torna extremamente difícil o diagnóstico precoce do processo maligno. Acredita-se que se formem imunocomplexos com anticorpo e antígenos tumorais e que as manifestações clínicas sejam em razão da deposição desses imunocomplexos nos vasos. As lesões respondem muito mal à terapêutica, a não ser que o tumor seja detectado e tratado.

## VASCULITE EM VASOS DE CALIBRE VARIÁVEL

### Doença de Behçet (BD)

A doença ou síndrome de Behçet foi descrita inicialmente por Hulusi Behçet, em 1937, após ter observado em três pacientes a presença de uma tríade clínica constituída de aftas orais, aftas genitais e uveíte. A manifestação ocular (uveíte bilateral crônica de câmara anterior e posterior) deve ser sempre bem avaliada, pois ocorre em 50% dos pacientes e apresenta alta taxa de morbidade. As aftas orais aparecem em grande número e podem evoluir para úlceras profundas e de longa duração, apesar do tratamento (Figura 27.28). Outras manifestações clínicas foram posteriormente descritas, constituindo-se em uma doença de grande potencial e extrema gravidade, tais como: SNC (meningoencefalite), articulações (sinovite crônica recidivante), pele (pústulas, pápulas, eritema nodoso) e vasos (flebite, arterite). Dentre as vasculites é a doença que pode acometer vasos de todos os calibres, desde capilares até as maiores veias e artérias do corpo humano.<sup>28</sup> Após alguns anos de evolução de aparente benignidade, podem surgir complicações graves, como tromboflebite de cava e aneurismas da artéria pulmonar. Como complicação neurológica pode ocorrer meningoencefalite progressiva, com lesão cerebelar e do trato corticoespinal, paralisia pseudobulbar e ocular e surtos de meningite asséptica. A participação de mecanismos imunológicos é evidenciada pela presença de anticorpos antimucosa, linfocitotoxicidade para células epiteliais, imunocomplexos circulantes, imunofluorescência positiva

em tecido da afta oral e presença de anticorpo antifosfolípide (anticardiolipina) em 25% dos pacientes.

O diagnóstico diferencial mais importante e muitas vezes considerado como Doença de Behçet é a estomatite aftosa recorrente. As lesões orais dessa doença são muito semelhantes, porém ela é restrita à cavidade oral, não apresentando alterações sistêmicas, a não ser aquelas decorrentes do número e tamanho das úlceras, como febre devido à infecção bacteriana secundária. As demais doenças com lesões orais que podem ser confundidas com Doença de Behçet apresentam quadro sistêmico característico, como síndrome de Sweet, neutropenia cíclica, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doença de Crohn.

Por ser de etiologia desconhecida, o tratamento não oferece cura, apenas proporciona melhora sintomática, sem mudar o curso natural da doença. Utilizam-se corticoides (tópico e sistêmico), imunossupressores (clorambucil), imunoestimulantes (levamisol) e ciclosporina. As lesões orais e genitais têm respondido favoravelmente ao uso de talidomida na dose de 100 mg/dia. Deve-se ter demasiado cuidado para que mulheres grávidas não tomem inadvertidamente o medicamento, por causa da gravidade de seus efeitos no feto. O emprego de interferon-alfa-2a mostrou remissão completa em 75% dos casos, estimulando outros estudos com essa droga na Doença de Behçet. Seu benefício é observado nas lesões oculares e diminui o tempo de duração das lesões orais e genitais. Deve-se ter cuidado com os efeitos adversos desse medicamento, pois tem sido observadas febre, artralgia, leucopenia, alopecia e depressão. Pesquisadores japoneses mostraram que o uso profilático prolongado de penicilina diminui a intensidade das crises e o número de recidivas da doença.

O uso de anti-TNF (principalmente o infliximabe) está bem relatado na literatura em muitos pacientes e mostrou-se eficaz em diversas manifestações clínicas da doença. Entretanto, existe apenas um trabalho placebo controlado com o uso de anti-TNF em Behçet. Neste trabalho, foi utilizado o etanercepte e este mostrou redução na frequência de crises de aftas orais e lesões cutâneas.

## VASCULITES NAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

Estas serão abordadas nos capítulos apropriados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15(1):11-6.
2. Kobayashi S, Fugimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol.* 2013 May 30. [Epub ahead of print]
3. Abbas AK, Lichtman AH. Diseases caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. In: *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 418-31.
4. Kallemberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(1):17-24.
5. Furuta S, Jayne DRW. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney International.* 2013; 84:244-49.



Doença de Behçet

**FIGURA 27.28** Doença de Behçet. Aftas confluentes localizadas no palato da cavidade oral.



6. Lyons PA, Reyner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *The N Eng J Med*. 2012 (19); 367(3):214-23.
7. Calich I, Calich ALG. Vasculites sistêmicas. Diagnóstico e tratamento. In: *Medicina em ambulatório*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 700-11.
8. Suresh E. Diagnostic approach to patient with suspected vasculitis. *Postgrad Med J*. 2006; 82(970):483-8.
9. Zeek PM. Periarthritis nodosa. A critical review. *Am J Clin Path*. 1952; 22:777-90.
10. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arth Rheum*. 1990; 32(8):1065-114.
11. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:187-92.
12. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012; 65:1-11.
13. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Up to date on the classification of vasculitides. 2013; 27:3-17.
14. Luqmani E. Birmingham vasculitis activity score (BVAS). *Q J Med*. 1994; 87:671-8.
15. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. BVAS modification for Wegener granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(4):912-20.
16. Park MC. Clinic characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients for diagnosis, activity assessment and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34: 284-92.
17. Seko Y. Giant cell and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:39-43.
18. Voltarelli JC, Stracieri ABPL, Oliveira MCB et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas em doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol*. 2005; 45(5):301-12.
19. Statkute L, Oyama Y, Barr WG et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:991-7.
20. Daikeler T, Kotter I, Tyndall CB et al. Hematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behçet disease and polyphosphatiditis: a retrospective analysis of patients recorded in the European League Against Rheumatism databases and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:202-7.
21. Tato F, Hoffmann U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vasc Med*. 2008; 13:127-40.
22. Pagnoux C, Seror R, Henegar C. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:616-26.
23. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. *Medicine*. 1987; 67:20-39.
24. Berlitz P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012; 3:29-42.
25. Metzler C. Churg-Strauss Syndrome-successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:52-61.
26. Cohen-Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's Syndrome). *Immunol Res*. 2013; 56:293-98.
27. Matteson E. Historic perspective of Vasculitis. In: Hoffman G, Longford CA, Weyand CM, Goronzy JJ (Eds). *Inflammatory diseases of blood vessels*. 2. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 161-9.
28. Saadoun D, Wechsler B. Behçet disease review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:20-6.



## Doenças indiferenciadas, doença mista do tecido conjuntivo e síndrome de superposição

Lílian Tereza Lavras Costallat

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

Inúmeras manifestações clínicas podem ser comuns às doenças reumáticas, principalmente aquelas mediadas pela autoimunidade. Quadros de poliartrite, fenômeno de Raynaud, anemia, serosite, vasculite e pneumonia intersticial são algumas dessas manifestações, observadas muitas vezes isoladamente. Diversas anormalidades sorológicas também podem ocorrer em várias doenças reumáticas, particularmente os autoanticorpos. Muitos doentes apresentam certas manifestações clínicas e sorológicas sem que, no entanto, se consigam identificar os elementos necessários para um diagnóstico definitivo.

Essa dificuldade se torna ainda maior pelo fato de não existirem testes diagnósticos específicos e também porque o espectro clínico das doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) é muito amplo e heterogêneo. Estabelecer o diagnóstico definitivo nesses pacientes pode levar meses ou anos, e, não raro, perde-se o acompanhamento do paciente ou a sintomatologia desaparece sem que se tenha chegado a alguma conclusão.<sup>1</sup>

Para que os diagnósticos das DDTC possam ser realizados de modo uniforme, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu critérios classificatórios dessas doenças, que, embora não tenham sido desenvolvidos para diagnosticar pacientes, são mundialmente utilizados pelos especialistas como guias para o diagnóstico.<sup>2,3</sup> No entanto é comum se observarem doenças que não preenchem os critérios classificatórios para qualquer das DDTC. Existem, em especial, 3 situações clínicas que procuraremos abordar neste capítulo, mas ressaltamos que ainda não há uma definição consensual sobre essas questões.

Existem aqueles pacientes cujas manifestações clínicas e/ou sorológicas não permitem a conclusão definitiva sobre o diagnóstico, seja pela insuficiência do quadro apresentado ou por sua inespecificidade. A esse grupo atribui-se o nome de doenças indiferenciadas do tecido conjuntivo (DITC).

Quando um paciente apresenta algumas manifestações clínicas que acontecem no lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou

nas dermatopolimiosites (DPM), ou, ainda, na esclerose sistêmica (ES), quadro este associado a altos títulos de anticorpos contra RNP ou U1RNP, considera-se o diagnóstico da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Finalmente, quando em um mesmo paciente podem ser identificadas 2 ou mais DDTC bem definidas, denomina-se síndrome de superposição, ou *overlap syndrome*.

Para que se possa, contudo, cogitar de um desses diagnósticos, é necessário um excelente conhecimento de como se comportam as DDTC, isto é, daquelas em que o diagnóstico está bem definido por meio de critérios preestabelecidos, haja vista a ampla gama de manifestações clínicas e laboratoriais que podem ocorrer, a qualquer momento, na evolução desses pacientes.<sup>4</sup>

A etiologia e a patogênese da DITC, da DMTC e da síndrome de superposição não estão bem elucidadas até o momento. A resposta autoimune às ribonucleoproteínas nucleares, como o anti-U1RNP, que é altamente característico da DMTC, tem reação cruzada com antígenos retrovirais, e a ocorrência simultânea de DMTC e HIV já foi observada.<sup>4,5</sup> Certas condições fibróticas relacionadas com a exposição a sílica, a solventes destilados do petróleo e a um eventual papel – ainda não esclarecido, de próteses mamárias de silicone no desenvolvimento da autoimunidade também se revestem de interesse no estudo da etiopatogênese dessas enfermidades.<sup>4,6</sup>

### DOENÇA INDIFERENCIADA DO TECIDO CONJUNTIVO

A denominação doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC) pode ser aplicada àqueles pacientes que exibem sinais e sintomas de DDTC, mas que não preenchem os critérios existentes para quaisquer destas doenças.<sup>3</sup>

Uma boa parte dos pacientes que procuram o auxílio do especialista pode ser enquadrada como tendo doença indiferenciada, principalmente aqueles no início de sua enfermidade. Evidentemente, o acompanhamento do caso poderá revelar o



diagnóstico, pois pode tratar-se das queixas iniciais de uma doença que estará definida no futuro, principalmente LES e ES. Esta definição, quando ocorre, geralmente se dá nos primeiros 5 anos de evolução, em geral no primeiro ano. Embora sejam mais comuns as evoluções para LES e ES, já foram descritas evoluções para síndrome de Sjögren primária (SSp), DMTC, vasculites sistêmicas, DPM e artrite reumatoide (AR).<sup>3,7</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Quanto às manifestações clínicas e laboratoriais mais observadas, um estudo avaliando 184 pacientes com DITC, todos com fator antinuclear (FAN) positivo, observou 94,5% de mulheres, artralgia em 66%, artrite em 32%, fenômeno de Raynaud em 30%, sintomas de secura ocular e da boca em 30% e leucopenia em 19%. O anti-SSA (anti-Ro) ocorreu em 20%, o anti-dsDNA, em 14% e o anti-SSB (anti-La), em 7%. Pacientes com anticorpos anti-dsDNA/anti-Sm, anticentrômero/anti-Scl70 ou anti-SSA/anti-SSB mais frequentemente apresentaram manifestações de LES, ES ou pSS, respectivamente.<sup>8</sup>

Um outro trabalho estudando 165 pacientes italianos observou mais comumente manifestações articulares, mucocutâneas e fenômeno de Raynaud.<sup>9</sup> De fato, uma das mais frequentes queixas dos pacientes no consultório do reumatologista é quanto à presença do fenômeno de Raynaud, e o desafio para o especialista será saber se há ou não uma DDTTC presente. O fenômeno de Raynaud é trifásico, secundário à vasoconstrição da microcirculação e caracterizado por palidez, cianose e rubor (Figura 28.1).

Pode apresentar-se isoladamente, sem alterações sorológicas, e, assim permanecendo, ser rotulado como fenômeno de Raynaud primário. É também possível que o fenômeno de Raynaud anteceda ou acompanhe o aparecimento de uma DDTTC, em especial a ES, como fenômeno de Raynaud secundário.

Em algumas situações observa-se fenômeno de Raynaud acompanhado de poliartralgia ou poliartrite com FAN fracamente positivo, num quadro clínico ainda indiferenciado.

No entanto somente uma minoria de pacientes com fenômeno de Raynaud desenvolverá DDTTC. Tendo em conta que, na população normal, 8% das mulheres e 2%-3% dos homens

apresentam fenômeno de Raynaud, a anamnese e o exame clínico cuidadosos podem sugerir ou afastar a presença de DDTTC. Para alguns autores, as alterações observadas à capilaroscopia ungueal podem mostrar como vão evoluir estes pacientes,<sup>10</sup> mas outros acreditam que os achados da capilaroscopia na DITC são heterogêneos, que seu valor para avaliar o prognóstico da doença está indefinido e que o paciente deve ser acompanhado por longo prazo.<sup>11</sup>

A pesquisa do FAN é de grande utilidade, visto que a sua positividade, em altos títulos, indica um risco de desenvolver DDTTC nos pacientes com fenômeno de Raynaud. Alguns autores acreditam que o FAN deveria estar sempre presente para a inclusão em casuísticas de pacientes com DITC.<sup>3</sup>

Um estudo epidemiológico em 665 pacientes húngaros revelou que apenas 18 dos 50 com fenômeno de Raynaud evoluíram para DITC.<sup>12</sup> Um estudo demonstrou que os pacientes com DITC poderiam ter uma forma benigna do fenômeno de Raynaud, sem complicações cutâneas, com leve dano da microvasculatura e um padrão estável de capilaroscopia periungueal.<sup>13</sup>

Uma outra situação frequentemente vista é um quadro de poliartrite inflamatória, não erosiva, com ou sem FAN positivo, sem fator reumatoide (FR) e sem outros autoanticorpos ou outras manifestações clínicas sugestivas de uma doença específica. Esses pacientes podem evoluir para AR, LES ou ES. Alguns doentes apresentam positividade de FAN ou FR muitos anos antes do desenvolvimento do LES ou da AR. No caso da AR, embora alguns doentes possam tornar-se soropositivos no decorrer de sua doença, o mais comum é que eles sejam positivos para o FR antes da expressão clínica da doença. No entanto é necessário ressaltar que 1% da população normal tem autoanticorpos positivos, o que não configura, *per se*, diagnóstico de DDTTC. Portanto esses pacientes não devem ser assim rotulados, e, sim, acompanhados, para um diagnóstico preciso e seguro. Um trabalho analisando a evolução desses pacientes com poliartrite indiferenciada depois de 1 ano mostrou que 42% deles tinham doença progressiva, principalmente os mais velhos, com doença mais ativa e com artrite de mãos no início da enfermidade.<sup>14</sup>

A presença de autoanticorpos pode preceder o aparecimento de doença em alguns pacientes, o que pode significar que esses autoanticorpos fazem parte do processo etiopatogênico de alguma forma e não são meramente secundários a lesão tecidual ou a expressão da doença. Além do FR, o anticorpo anticitrulino-cíclico (anti-CCP) em pacientes com artrite indiferenciada pode auxiliar no diagnóstico.

Uma situação clínica que tem sido observada principalmente em serviços terciários é a observação de pacientes com envolvimento intersticial pulmonar com achados clínicos que sugerem associação a uma DDTTC, mas que não se consegue classificar de acordo com os critérios já estabelecidos para as DDTTC. Sugere-se uma abordagem ampla e multidisciplinar para a definição destes casos com doença do tecido conjuntivo com “pulmão predominante” e para tentar encontrar abordagens diagnósticas e terapêuticas no futuro.<sup>15</sup>

A gravidez nas pacientes com DITC, se adequadamente acompanhada, tem, em geral, boa evolução, no entanto, por outro lado, pode ser um risco para a atividade de doença ou para a definição para uma das DDTTC.<sup>16</sup>



**FIGURA 28.1** Fenômeno de Raynaud em mãos.



## TRATAMENTO

O tratamento dependerá da sintomatologia apresentada. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e os analgésicos podem ser usados como sintomáticos no caso de poliartralgias e/ou poliartrites. Em alguns casos pode ser necessário o emprego de corticosteroides orais (prednisona, 5-10 mg/dia). O uso do metotrexato (MTX) em poliartrite indiferenciada é eficaz para inibir sintomas, dano estrutural e progressão para AR, mas é importante mencionar que 40%-50% dos pacientes apresentam remissão espontânea. Assim, é importante tentar definir aqueles que vão evoluir para AR para a correta tomada de decisão quanto ao uso de drogas modificadoras de doença.

Para o fenômeno de Raynaud, recomenda-se evitar o esfriamento das extremidades e preconiza-se o uso de bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina). Um trabalho estudou a vitamina D em pacientes com DITC e observou que aqueles que progrediram para alguma DDTC tinham níveis mais baixos de vitamina D do que os que permaneceram com DITC, de modo que é conveniente analisar a vitamina D destes doentes e tratar a sua deficiência, se for o caso.<sup>17</sup>

## EVOLUÇÃO

Como já foi dito, a evolução dos doentes com DITC é, de modo geral, ou para algumas das DDTC (LES, AR, ES, DPM), principalmente no 1º ano da doença, ou para uma doença que permanece indiferenciada, ou mesmo para remissão, sem outras alterações clínicas ou sorológicas.

Um trabalho multicêntrico na Itália revelou uma baixa média de evolução para uma doença definida, além de uso limitado de esteroides ou imunossupressores e curso favorável nesses pacientes,<sup>9</sup> e um estudo húngaro prospectivo de 5 anos, com 665 pacientes, mostrou que a maioria deles não definiu a doença e que 1/3 progrediu para a definição da DDTC.<sup>12,18,19</sup>

## DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Em 1972, Sharp *et al.* identificaram um grupo de pacientes com características clínicas combinadas de LES, ES, AR ou DPM associadas à presença de um anticorpo contra antígenos extraíveis do núcleo (ENA) em altos títulos.<sup>20</sup> Ficou demonstrado que esses anticorpos se dirigiam contra ribonuclease (anti-RNP), sabendo-se, atualmente, serem dirigidos contra partículas U1RNP de 68 kD e denominados anti-U1RNP. Ocorrem geralmente na ausência de outros autoanticorpos, principalmente o anticorpo SM (que é altamente sugestivo de LES) e tornaram-se marcadores sorológicos desse grupo de pacientes com essas características clínicas, grupo esse denominado doença mista do tecido conjuntivo.<sup>21</sup>

Visto que não apresentam quadros definidos de 2 ou mais DDTC, não são pacientes com a clássica síndrome de superposição, e tampouco de uma DITC, já que apresentam um marcador sorológico específico. Contudo esses anticorpos anti-U1RNP podem ser encontrados em várias DDTC, em especial LES e ES, e a sua simples presença não permite o diagnóstico definitivo de DMTC.<sup>21</sup>

Por sua pouca frequência, os estudos epidemiológicos são restritos, e essa doença permanece polêmica, sendo constante

alvo de discussões sobre se é síndrome ou doença, ou até mesmo se realmente existe como entidade nosológica.<sup>22-28</sup> Os conceitos de sua benignidade e de ausência de lesão renal também sofreram inúmeras discussões, haja vista que alguns pacientes podem apresentar lesões viscerais importantes, à semelhança do que se observa em outras DDTC. Alguns consideram a DMTC uma das DITC que podem evoluir para um dos componentes da doença (LES, DPM, AR ou ES), ainda que possa permanecer indefinida por longo período. No entanto a DMTC vem sendo aceita pela maioria dos centros de pesquisa como aquela proposta por Sharp *et al.* há 40 anos.<sup>20</sup>

## EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGENESE

É mais frequente no sexo feminino, como, aliás, todas as DDTC, numa proporção média de 9 mulheres para cada homem, sem predomínio de raça. A idade de início desta enfermidade é variável entre a 2ª e a 3ª décadas de vida. Os seus fatores etiológicos permanecem obscuros e não há um agente externo implicado na etiologia dessa enfermidade. Os antígenos de histocompatibilidade frequentemente encontrados são antígenos leucocitários humanos (HLA) DR4 e DR2, porém raramente Dr3 ou Dr5.

## QUADRO CLÍNICO

A DMTC costuma iniciar com fenômeno de Raynaud, que ocorre em 85%-90% dos casos, associado a edema em luva (presente em 70% dos casos) e, muitas vezes precedendo em meses ou anos as outras manifestações clínicas (Figura 28.2).<sup>29</sup>

Ressalte-se que esse também pode ser o quadro inicial da ES, do LES e das DPM, principalmente naquelas formas associadas aos anticorpos anti-tRNA sintetase. Sintomas constitucionais como febre, fadiga, artralgias e mialgias são comuns.<sup>29</sup>

O envolvimento articular é bastante frequente, chegando a 95% dos casos, desde simples artralgia até artrite não erosiva, como aquela observada no LES, podendo ser observada artrite erosiva e deformante, idêntica àquela vista em pacientes com AR.

O comprometimento muscular, predominantemente proximal, se assemelha ao que é notado nas DPM e ocorre em cerca de 60% dos casos. A pele pode estar comprometida em 40%



**FIGURA 28.2** DMTC: edema de mãos em luva.



dos casos, desde esclerodactilia, calcinose e telangiectasias, comumente vistas na ES, até o *rash* malar e a fotossensibilidade, tão característicos do LES.

Edema de mãos em luva ou lembrando dedos em “salsicha” ocorrem em cerca de 70% dos casos.<sup>29</sup>

O envolvimento do trato gastrointestinal ocorre principalmente no esôfago, com a presença de disfagia, dispepsia e refluxo gastroesofágico em 70%-80% dos casos, muito similar ao observado na ES, porém de forma menos grave.<sup>29</sup> Já o acometimento intestinal é pouco frequente.

Os pulmões e a pleura podem estar envolvidos em até 85% dos casos, podendo ocorrer pleurite assintomática, fibrose, doença intersticial e hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar, associada à doença restritiva pulmonar, é a mais frequente causa de óbito na DMTC, bem como as infecções e a insuficiência cardíaca congestiva.<sup>29</sup> Instala-se com sintomatologia de dispneia de progressão rápida, com diminuição da capacidade de difusão grave e evidência ecocardiográfica de disfunção cardíaca direita. O quadro clínico da hipertensão pulmonar é, no entanto, menos grave que em outras condições clínicas.<sup>29</sup>

Manifestações cardíacas podem ocorrer em 30% dos casos, variando de pericardite assintomática até mesmo insuficiência cardíaca, geralmente decorrente de *cor pulmonale* secundário a hipertensão pulmonar.

Os rins foram considerados, no passado, poupados de envolvimento nessa enfermidade. Contudo a evolução a longo prazo mostra comprometimento em até 50% dos casos, com glomerulonefrite membranosa e síndrome nefrótica,<sup>30</sup> como nos pacientes com LES, podendo ocorrer também insuficiência renal aguda com hipertensão arterial maligna, como visto em pacientes com ES. Em série de 47 pacientes avaliados no longo prazo, Burdt *et al.*<sup>31</sup> observaram, no entanto, doença renal em apenas 5 pacientes (11%), 2 dos quais com glomerulonefrite classe III, 2 com classe IV e 1 com classe V. Quatro desses pacientes não apresentavam alteração laboratorial a longo prazo, o que demonstra que, se a doença renal não é inexistente, como se supunha no passado, também não tem as características evolutivas e de prognóstico como no LES e na ES. De fato, insuficiência renal grave é rara e a presença do anticorpo anti-U1-RNP pode ser protetora contra o desenvolvimento da glomerulonefrite proliferativa difusa. Interessantemente, a DMTC juvenil apresenta maior risco de nefrite que a dos adultos.<sup>29</sup>

As manifestações neurológicas são menos frequentes que o envolvimento em outros órgãos e podem ser observadas em cerca de 10% dos casos, porém estudos recentes apontam que esta frequência pode ser maior. Entre as manifestações do sistema nervoso periférico, destaca-se, principalmente, a neuralgia do trigêmeo, que pode ser manifestação inicial da doença, mas outras neuropatias periféricas e cefaleia também têm sido reportadas.<sup>29</sup>

## QUADRO LABORATORIAL

A presença do anticorpo anti-U1RNP > 1/1.600 é condição obrigatória para o diagnóstico da DMTC. As técnicas de hemaglutinação, imunodifusão dupla e *immunoblotting* são as mais empregadas. O FAN está positivo em todos os casos, no padrão conferido pelo anticorpo anti-U1RNP, que é o pontilhado. O

FR pode ser encontrado em 70% dos casos. Células LE e outros autoanticorpos como anti-DNA, anti-Sm, anticentrômero e anti-Jo-1 devem estar negativos.

Quanto aos exames laboratoriais inespecíficos, o hemograma pode revelar anemia normocítica normocrômica, sendo rara anemia hemolítica, e leucopenia com linfopenia e trombocitopenia. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está elevada na doença ativa.

É comum a presença de hipergamaglobulinemia, e os níveis de complemento sérico estão normais.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As dificuldades de diagnosticar a DMTC levaram ao surgimento de alguns critérios classificatórios/diagnósticos dessa enfermidade. O mais utilizado é o proposto por Alarcon-Segóvia,<sup>23</sup> que inclui um critério sorológico, ou seja, a presença do anti-U1RNP, pelo teste de hemaglutinação, em título  $\geq 1/1.600$  e 5 critérios clínicos: edema de mãos, sinovite, miosite, fenômeno de Raynaud e acrosclerose. Para o diagnóstico de DMTC são necessários pelo menos 3 critérios clínicos e mais o critério sorológico. Quando na presença da associação de edema de mãos em luva, Raynaud e acrosclerose, é obrigatório, no mínimo, mais 1 critério clínico. Estes critérios apresentam sensibilidade de 62,5% e especificidade de 86,2%.<sup>23</sup> Outros critérios existem, mas são menos utilizados, como os de Sharp, Kasukawa e Kahn.<sup>29</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento dependerá do tipo e do grau de severidade das manifestações apresentadas por cada paciente. A poliartralgia e a artrite não erosiva costumam responder a doses adequadas de AINEs. Algumas vezes se faz necessária a associação com baixas doses de corticosteroides, preferencialmente a prednisona, na dose de 5-10 mg/dia.

Os casos de edema de mãos em luva e serosites de pequena monta podem também se beneficiar com esse esquema. O paciente com fenômeno de Raynaud deve estar orientado quanto ao aquecimento das extremidades com o uso constante de luvas e meias. Nesses casos, o uso de substâncias vasoativas, como a nifedipina, na dose de 20-90 mg/dia, pode ser preconizado.

Antiácidos, bloqueadores H<sub>2</sub>, metoclopramida e estimuladores da motilidade, como a cisaprida, podem ser auxiliares nos casos com envolvimento do esôfago.

Como não há protocolos-padrão para essa doença, nos casos de maior gravidade, como naqueles com hipertensão pulmonar ou doença renal, podem ser empregados corticosteroides em altas doses (prednisona 1 mg/kg/dia) e/ou citostáticos (azatioprina ou ciclofosfamida).

## EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Ainda que a DMTC não tenha a evolução absolutamente benigna como foi relatado por Sharp *et al.* em sua descrição, a maioria dos pacientes tem evolução favorável. A hipertensão pulmonar persiste como a maior causa de óbito nessa enfermidade. Segundo o estudo de Burdt *et al.*,<sup>31</sup> embora alguns doentes possam evoluir para LES ou ES, a maior parte dos



pacientes continua com as características clínicas e laboratoriais da DMTC, enquanto De Clerk *et al.*<sup>27</sup> acreditam que 75% evoluirão para LES ou ES.

### SÍNDROME DE SUPERPOSIÇÃO

A síndrome de superposição (*overlap syndrome*) é caracterizada pela presença, em um mesmo indivíduo, de 2 ou mais doenças difusas do tecido conjuntivo bem definidas, com manifestações clínicas e laboratoriais distintas. Essa síndrome é de grande interesse não somente clínico, mas também como uma possível chave na compreensão da etiopatogênese das DDTC.

A associação observada com mais frequência é com a síndrome de Sjögren (SS), que pode estar associada (embora se diga, muitas vezes, SS secundária a outra DDTC, a expressão mais adequada é “associada”) a várias das DDTC, como LES, AR, DPM e ES. A associação de SS e AR é conhecida desde a primeira descrição da síndrome por Henrik Sjögren, em 1933. A SS e o LES têm muitas manifestações similares, como artralgias, *rash*, neuropatia periférica e glomerulonefrite.<sup>32</sup> Pacientes com SS têm frequentemente anticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) presentes no soro, o que ocorre também no LES.

A doença do tecido conjuntivo que se associa mais frequentemente a outra DDTC é a ES, incluindo-se a AR,<sup>33</sup> como em um caso observado na disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em uma paciente com ES há vários anos que mantinha queixas de poliartrite de mãos e punhos cuja investigação mostrou FR e anti-CCP positivos, além de alterações radiográficas compatíveis com AR.

Quando a ES cursa com a dermatopolimiosite, como no caso de um menino de 12 anos com quadro clássico de polimiosite e ES (Figura 28.3), essa associação é denominada por muitos esclerodermatomiosite, e, geralmente, apresenta um anticorpo específico, o anti-PM-Scl.<sup>34</sup> Segundo a casuística de Marguerie *et al.*<sup>35</sup> pacientes com anti-Pm-Scl apresentam, em 100% dos casos, fenômeno de Raynaud; em 97%, artrite ou artralgia; miosite em 88%; e fibrose pulmonar em 78%. Esclerodactilia ocorre em 97%; SS, em 34%; *rash* típico da dermatopolimiosite, em 38%; disfagia, em 78%; e calcinose, em 47%. Existem, portanto,



**FIGURA 28.3** Esclerodermatomiosite em menino de 12 anos de idade.



**FIGURA 28.4** Paciente com esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico.

várias manifestações semelhantes às aquelas encontradas na DMTC e, como se verá a seguir, descobertas também na síndrome do anticorpo tRNA sintetase. A dificuldade reside ainda na realização da pesquisa do anticorpo anti-Pm-Scl, disponível apenas em alguns centros de pesquisa. Ressalte-se que todos esses pacientes são HLA-Dr3-positivos, possivelmente associados à resposta do anti-Pm-Scl. Uma pista para a presença do anti-Pm-Scl é FAN de padrão nucleolar, refletindo a localização de antígeno, com a ressalva de que outros anticorpos podem mostrar o mesmo padrão à imunofluorescência.

É mais rara a associação a LES, como a observada em uma paciente na Unicamp, que apresentava esclerose cutânea característica da ES e anemia hemolítica, nefropatia e autoanticorpos clássicos do LES (Figura 28.4).

O LES pode associar-se também a AR<sup>36</sup> numa entidade chamada de “rhupus” por alguns. No entanto não se deve deixar de considerar que no lúpus eritematoso pode ocorrer uma artropatia deformante, diferentemente do que acontece na AR, por ser não erosiva (Figura 29.5).

Devem ser considerados associação apenas aqueles casos de LES com artrite erosiva e deformante que preenchem os critérios diagnósticos para AR.



**FIGURA 28.5** Artropatia do LES. Deformidades redutíveis em mãos.



Na classificação das miopatias inflamatórias existe o subgrupo das DPM associadas a outras DDTC. Além da associação com ES, já comentada, as dermatopolimiosites podem associar-se a LES e AR.

É interessante ressaltar, dentro do grupo das miopatias inflamatórias, a síndrome da tRNA sintetase, que se caracteriza por miosite, artrite, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia e fibrose intersticial pulmonar. A série de Marguerie *et al.*<sup>35,37</sup> demonstrou Raynaud em 93%, artrite e/ou artralgia em 90%, miosite em 83%, fibrose pulmonar em 79%, esclerodactilia em 72%, SS em 59%, *rash* da dermatopolimiosite em 38%, telangiectasias em 31%, disfagia em 31%, calcinose em 24%, tendinites em 17% e baqueteamento de dedos em 14%. Por suas características clínicas, exige um diagnóstico diferencial com a DMTC, sendo importante a pesquisa do anticorpo anti-U1RNP, que em altos títulos faz o diagnóstico dessa última, enquanto na primeira ocorre o anti-Jo-1, bem como outros anticorpos dirigidos contra tRNA sintetase.

Contudo os pacientes com anti-Jo-1 têm prognóstico pior com relação à alveolite quando em comparação com os anti-U1RNP, com resposta a corticosteroides e imunossupressores mais pobre, enquanto esses últimos têm sintomas mais parecidos com os observados no LES. Pacientes com anti-Jo-1 também podem ter um quadro articular muito similar ao da AR, sendo, muitas vezes, equivocadamente diagnosticados como tal. Como se trata de um anticorpo dirigido contra constituinte citoplasmático, o FAN é negativo. Outra dificuldade é que alguns pacientes com essa síndrome não apresentam de imediato o quadro de miosite. O diagnóstico deve ser suscitado nos casos de miosite, fibrose pulmonar e artrite, e o anti-Jo-1 positivo poderá confirmá-lo.

## TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de superposição deve ser feito respeitando-se as manifestações clínicas das doenças envolvidas em cada caso, não existindo, portanto, protocolos definidos. Além do uso de corticosteroides e imunossupressores, têm-se procurado usar, em casos não responsivos, agentes biológicos.<sup>38</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo de pacientes com doença indiferenciada, doença mista do tecido conjuntivo e síndromes de superposição implica alguma dificuldade em explicar para o doente, principalmente a DITC, que o seu diagnóstico não está claro, que o seu tratamento não segue protocolos bem estabelecidos e que sua evolução é desconhecida. Para os pacientes com síndrome de superposição é delicado dizer que ele tem não somente uma, mas duas ou mais DDTC.

O melhor caminho é a explicação franca sobre o que se sabe sobre a enfermidade, visando obter a sua colaboração no seguimento da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy SH, Sledge CB (Eds.). Textbook of rheumatology. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1065-78.
2. Mosca M, Tani C, Talarico R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(5):256-8.
3. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26(1):73-7.
4. Reichlin M. Undifferentiated connective tissue diseases, overlap syndromes and mixed connective tissue diseases. In: Koopman WJ (ed.). *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology.* 13. ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1997. p. 1309-18.
5. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7:568-73.
6. Lacey Jr JV, Gabrant DH, Laing TJ et al. Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Am J Epidemiol.* 1999; 149(8):761-70.
7. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A et al. Undifferentiated connective tissue disease: Natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol.* 1998; 17(3):195-201.
8. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P et al. Undifferentiated connective tissue disease: A seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(8):915-2.
9. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17(5):585-91.
10. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, et al. A prospective study of Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med.* 1982; 72:883-8.
11. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn? *Rheumatol Int.* 2013; 33(3):689-95.
12. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(3):313-20.
13. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico P, et al. Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Rheumatol.* 2005; 24(2):145-51.
14. Jansen LM, Van Schaadenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkman BA. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(8):700-3.
15. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010; 138(2):251-6.
16. Castellino G, Capucci R, Bernardi S, Padovan M, Giacuzzo S, Pivato E et al. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study. *Lupus.* 2011; 20(12):1305-11.
17. Zold E, Szodoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5):R123.
18. Mosca A, Tavoni A, Neri R et al. Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed at least 1 year. *Lupus.* 1998; 7(2):95-100.
19. Mosca A, Tani C, Neri C, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006; 6(1):1-4.
20. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52:148-59.

1. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy SH, Sledge



21. Sharp GC, Irvin WS, May M et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and SM antigens with mixed connective tissue diseases, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med*. 1976; 295:1149-54.
22. Alarcón GS, Williams GV, Singer JZ et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared to cohorts of well established connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 1991; 18:1332-43.
23. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC (Eds.). *Mixed connective tissue disease and nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 41-7.
24. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31(3):411-20.
25. Black C, Isenberg D. Mixed connective tissue disease: goodbye to all that. *Br J Rheumatol*. 1993; 32:348-9.
26. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be? *Arthritis Rheum*. 1998; 41:768-77.
27. De Clerk LS, Meijers KA, Cats A. Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical laboratory findings in mCTD, SLE, PSS, and RA patients. *Clin Rheumatol*. 1989; 8:29-36.
28. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y et al. To be or not to be, ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 41(4):589-98.
29. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26(1):61-72.
30. Kitridou R, Akmal M, Turkel SB et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum*. 1986; 16:135-45.
31. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:899-909.
32. Graninger WB, Steinberg AD, Meron G et al. Interstitial nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a manifestation of concomitant Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9:41-5.
33. Horiki T, Moriuchi J, Tanaka M et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients: clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:152-6.
34. Genth E, Mierau R, Genetsky P et al. Immunogenetic association of scleroderma related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:657-65.
35. Marguerie C, Bunn CC, Copier J et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine*. 1992; 71:327-36.
36. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological and phenotypic features. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51:173-6.
37. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl tRNA synthetases. *Q J Med*. 1990; 77:1019-38.
38. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(3):363-73.



## Síndrome antifosfolipídica

Roger A. Levy

Vinicius Domingues

Marcelo de Souza Pacheco

### INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF) foi originalmente chamada de síndrome de anticardiolipina, mas é também conhecida como síndrome de Hughes.<sup>1</sup> Sua primeira descrição foi em 1983, quando se notou a relação dos anticorpos antifosfolipídeos (aPLs) com fenômenos trombóticos, perdas fetais recorrentes e trombocitopenia em pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>2</sup> Atualmente, a SAF é a trombofilia adquirida mais comum e suas manifestações clínicas são heterogêneas e refletem a presença de trombose, que pode ocorrer em vasos arteriais ou venosos de qualquer calibre e em qualquer órgão ou sistema, além de poder desenvolver-se de modo abrupto ou insidioso.<sup>3</sup> O prognóstico depende, portanto, da forma de apresentação, da detecção precoce e da instituição da terapia adequada.<sup>1</sup>

Os aPLs são uma família de autoanticorpos dirigidos contra complexos de fosfolipídeos combinados com proteínas plasmáticas. A presença desses autoanticorpos está relacionada com a diátese trombótica, causando, na maioria dos casos, recorrentes tromboses venosas ou arteriais, além de perdas fetais.

### HISTÓRICO

Em 1906, Wasserman *et al.* descreveram o primeiro aPL, detectado em soros de pacientes com sífilis que reagiam contra extratos de corações bovinos. Esse achado embasou o desenvolvimento do teste não treponêmico para a sífilis, a pesquisa laboratorial de doenças venéreas (VDRL), contendo, além da cardiolipina, colesterol e fosfatidilcolina como substratos da reação. Posteriormente, o uso em massa da VDRL para a triagem de sífilis originou os primeiros relatos de pacientes com LES que apresentavam reação de VDRL positiva sem, no entanto, serem portadores de sífilis. Em 1952, Conley e Hartman relataram a presença de um anticoagulante circulante que bloqueava

a conversão de protrombina em trombina em pacientes com doenças autoimunes do tecido conjuntivo. Essa anormalidade foi atribuída à presença de um inibidor da coagulação. Ainda na década de 1950, verificou-se que a presença do inibidor estava associada a uma VDRL positiva sem teste treponêmico confirmando sífilis (falso positivo).<sup>2</sup> Em 1972, Feinstein e Rappaport denominaram o inibidor da coagulação de lúpus anticoagulante.

Em 1983, Boey *et al.* demonstraram a ocorrência de tromboses nos pacientes portadores de lúpus anticoagulante e, no mesmo ano, Harris *et al.* desenvolveram uma reação de radioimunoensaio e, posteriormente, um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) utilizando a cardiolipina como antígeno. O teste de anticardiolipina se mostrou mais sensível do que a reação de VDRL para a detecção de anticorpos antifosfolipídeos, correlacionando-se clinicamente com a ocorrência de trombose.

### HETEROGENEIDADE E COFADORES

Os aPLs são, na realidade, uma família heterogênea de anticorpos que podem ser detectados pelo ELISA com cardiolipina ou, ainda, pela pesquisa funcional da coagulação nos testes do lúpus anticoagulante<sup>1</sup> (LAC).

Dois grupos de pesquisadores demonstraram de forma independente, em 1990, que os aPLs presentes em pacientes com LES requeriam a presença de plasma para reagirem positivamente nas placas de ELISA com cardiolipina.<sup>4,5</sup> Já os aPLs presentes em indivíduos com infecções como sífilis, HIV e hepatite, ou após exposição a drogas, reagiam positivamente sem a presença de plasma. Posteriormente se verificou que uma proteína presente no plasma era o cofator necessário para a ligação dos aPLs na reação de anticardiolipina. Essa proteína cofator foi identificada como a  $\beta 2$  glicoproteína I ( $\beta 2$ GPI).<sup>5</sup> Os aPLs dependentes do cofator plasmático estão presentes em pacientes com LES e outras colagenoses com manifestações trombóticas. A partir daí esses anticorpos foram classificados como patogênicos. Já os



aPLs não dependentes do cofator e encontrados em indivíduos com infecções e após a exposição a determinadas drogas, na maioria dos casos, não estão associados a manifestações trombóticas e foram classificados como não patogênicos. Esses aPLs relacionados (não patogênicos) com infecções geralmente são transitórios.

A  $\beta$ 2GPI foi o primeiro cofator plasmático identificado e, posteriormente, diversas outras proteínas plasmáticas foram apontadas como cofatores. A B2GPI, ou apolipoproteína H, é uma glicoproteína de 42 kD presente no plasma humano normal em concentrações constantes. A glicoproteína faz parte da superfamília de proteínas reguladoras do complemento. Cerca de 40% circulam ligados a lipoproteínas e quilomícrons, explicando a origem da denominação apolipoproteína H. A estrutura cristalizada da  $\beta$ 2GPI foi identificada, tornando-se bem conhecida nos tempos atuais. A molécula é formada por 5 porções conhecidas que lembram o formato de um *sushi*. As 4 primeiras porções conservam homologia, e a quinta porção é estruturalmente aberrante. É pela quinta porção que a molécula se liga a fosfolípidos, e postula-se que, mediante a ligação, os demais domínios se submetam às alterações conformacionais. De modo geral, a  $\beta$ 2GPI tem afinidade por superfícies negativamente carregadas, como DNA, molécula de heparina e os fosfolípidos aniônicos.

O conceito de que a  $\beta$ 2GPI é um importante antígeno para os aPLs é reforçado por modelos animais. Gharavi *et al.* induziram o surgimento de aPLs em coelhos após a injeção de  $\beta$ 2GPI humana purificada. Contrastando o amplo conhecimento sobre a estrutura desse cofator, pouco se sabe sobre sua função fisiológica normal. Animais transgênicos que não expressam  $\beta$ 2GPI não apresentaram maior tendência trombótica, assim como estudos demonstraram que a glicoproteína pode inibir o acúmulo de colesterol em macrófagos ativados, agindo na prevenção de aterosclerose. Em contrapartida, observações parecem indicar que se trata de um composto sem função bem definida.

Outro cofator identificado para os aPLs é a protrombina. Os anticorpos que utilizam protrombina como cofator raramente podem causar hipoprotrombinemia e sangramentos, e são encontrados com maior frequência na população pediátrica e após sangramentos. Outras proteínas, como as C e S, além da anexina V, também foram identificadas como cofatores de aPLs.

## PATOGENICIDADE

Alguns mecanismos foram propostos para explicar a patogênese da trombose em pacientes com aPL e o paradoxo da trombose *in vivo* em pacientes com o prolongamento do tempo de coagulação *in vitro*. Uma das principais teorias propostas está relacionada com a capacidade de ativação endotelial, na qual se demonstrou que os aPLs, na ligação com o complexo cofator-fosfolípido, aumentam a expressão de moléculas de adesão endoteliais, assim como a síntese de citocinas, e ainda interferem na síntese de prostaglandinas. Esse estado de hiperativação celular promoveria a trombose.

Alguns estudos também demonstraram uma interferência no equilíbrio entre a síntese plaquetária de tromboxano A2 e a síntese endotelial de prostaciclina, favorecendo, assim,

mecanismos pró-trombóticos. Ainda foi demonstrado que alguns aPLs podem interferir em ações antitrombóticas das proteínas C e S, que monócitos de indivíduos com aPL podem expressar maiores quantidades de fator tecidual e que alguns aPLs reagem cruzadamente contra a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox), podendo promover aterosclerose acelerada. Com relação às perdas fetais, acredita-se que o mecanismo principal seja a trombose de vasos placentários. Em contrapartida, postulou-se um mecanismo alternativo com base no deslocamento de anexina V de seus sítios de ligação nos fosfolípidos placentários, já que a anexina V, classificada como um cofator placentário, é um anticoagulante natural presente na placenta e exerce seu efeito por meio da ligação com fosfolípidos. Assim, a anexina V compete pela ligação com os aPLs.

É possível que mais de um mecanismo patogênico seja responsável pela trombose e demais manifestações da SAF, considerando a heterogeneidade dos aPLs, tanto clínica como sorologicamente, e incluindo a natureza dos cofatores.

Sendo assim, a origem dos aPLs permanece obscura e aparentemente multifatorial. Em modelos experimentais, a inoculação de sequências de peptídeos de vírus (citomegalovírus e HIV) e de bactérias (*P. aeruginosa* e *N. gonorrhoeae*) com homologia com sequências da  $\beta$ 2GPI foi capaz de induzir o surgimento de aPLs, sugerindo um mecanismo de mimetismo molecular. Estudos demonstraram também a presença de células T específicas para a  $\beta$ 2GPI, verificando um papel da imunidade celular na origem dos aPLs.

## TESTES LABORATORIAIS

O diagnóstico laboratorial da SAF se baseia na detecção de aPLs por meio de testes de ELISA para anticorpos anticardiolipina (aCL) e para anticorpos anti- $\beta$ 2GPI ou mediante ensaios funcionais da coagulação para a detecção de anticorpos com atividade LAC.<sup>1</sup> Os ensaios imunoenzimáticos de fase sólida (ELISA) geralmente utilizam cardiolipina como antígeno, mas alguns laboratórios usam também fosfolípidos, como a fosfatidilserina e a fosfatidilcolina, em mistura com a cardiolipina. Os métodos utilizando a  $\beta$ 2GPI purificada como antígeno em testes de ELISA entraram no mercado recentemente e podem detectar positividade em pacientes com aCL e LAC negativos.

O termo LAC é usado para denominar os ensaios para detectar aPL com a capacidade de prolongar testes da coagulação em virtude de atividade inibitória. O termo anticorpo aCL designa anticorpos que reagem positivamente em ensaios em fase sólida de ELISA contendo cardiolipina como antígeno, sendo outro tipo de aPL. Alguns pacientes com aPL podem apresentar VDRL falso positiva, porém a mesma apresenta baixas sensibilidade e especificidade para a detecção dos aPLs e não deve ser utilizada rotineiramente na pesquisa diagnóstica de SAF. De 10%-15% dos pacientes podem ter LAC positivo e aCL negativo e vice-versa e, em geral, o LAC é mais específico para as manifestações de SAF, porém os aCLs são mais sensíveis. Atualmente, recomendamos que o diagnóstico da SAF seja investigado com os ensaios em fase sólida convencionais de ELISA para cardiolipina e nos ensaios de coagulação para LAC. Já nos pacientes com os dois testes negativos e um quadro clínico



bastante característico deve-se, então, pesquisar o anti- $\beta$ 2GPI, lembrando que o custo desse teste é elevado e ainda não faz parte das tabelas das seguradoras de saúde.

## LÚPUS ANTICOAGULANTE

A atividade LAC acontece quando um anticorpo se dirige contra proteínas plasmáticas como a  $\beta$ 2GPI, protrombina ou anexina V, quando estas estão ligadas a fosfolípides aniônicos. Com o nome derivado de um antigo estudo em uma população de pacientes com LES e posteriormente consagrado pela literatura, o termo lúpus anticoagulante pode causar equívoco, pois, apesar de prolongar testes de coagulação *in vitro*, sua presença no sangue é associada a um efeito pró-coagulante *in vivo*, além do fato de apenas 50% dos pacientes com LAC preencherem critérios para LES.

Mais de um tipo de anticorpo é associado à atividade LAC (inclusive aCL e anticorpos anti- $\beta$ 2GPI), e assim a detecção do LAC é feita por meio de testes funcionais da coagulação, e não por ELISA. O ensaio para LAC se baseia na detecção de um prolongamento no tempo de coagulação causado pela presença de um anticorpo inibitório. A persistência do prolongamento na coagulação após adição de plasma humano normal que contenha fatores de coagulação demonstra que a anormalidade é causada pela presença de um inibidor, e não pela deficiência de fatores da coagulação. Ao adicionarmos um macerado de plaquetas ao sistema, há oferta de fosfolípidos em altas concentrações que servirão de substratos para o anticorpo inibitório e, então, levarão à normalização do prolongamento na coagulação. Convém lembrar que a anticoagulação oral em níveis altos (razão normalizada internacional [INR] > 3,5) pode alterar o resultado do LAC, acarretando falsos positivos. O teste é feito em 3 etapas:

- **Triagem demonstrando prolongamento de um teste de coagulação dependente de fosfolípido:** isso pode ser feito pelo teste convencional do tempo de tromboplastina parcial (aPTT) ou com testes mais sensíveis, como o tempo de coagulação com kaolin (KCT) e com o veneno da víbora Russel (dRVVT). O aPTT é um teste pouco sensível e não é recomendado como triagem. O teste mais sensível é o dRVVT. Para casos em que há forte suspeita clínica de SAF e o primeiro teste de triagem é negativo, recomenda-se a realização de um segundo teste de triagem.
- **Demonstração da presença de um inibidor:** após verificar que existe prolongamento em um teste da coagulação, adiciona-se plasma normal ao teste. Caso a anormalidade persista, constata-se que a anormalidade não é causada pela deficiência de fatores da coagulação, mas, sim, por um inibidor.
- **Demonstração da dependência de fosfolípidos. Adicionam-se fosfolípidos ao sistema:** os fosfolípidos adicionados serão então os substratos para o inibidor e causarão a normalização do prolongamento na coagulação. O LAC é um teste de difícil realização e requer técnico treinado e padronização.

## ANTICARDIOLIPINA, ANTI- $\beta$ 2GPI E NOVOS ANTICORPOS

Esses anticorpos são detectados em ensaios imunoenzimáticos de fase sólida para fosfolípidos, como o ELISA para

anticardiolipina ou, mais recentemente, nos ensaios para a detecção de anticorpos contra a  $\beta$ 2GPI purificada. A reação de ELISA é mais simples de realizar do que os testes de coagulação, porém requer cuidados com temperatura e padronização de tampões. Ela utiliza, na maioria dos testes, cardiolipina como substrato antigênico, podendo ser positivo nos casos de aPLs não patogênicos induzidos por drogas ou infecções agudas. Há, com isso, valor prognóstico com base na titulação do anticorpo nas quantidades baixa, moderada ou alta e também a caracterização do seu isotipo em IgG, IgM e IgA. É amplamente sabido que as manifestações trombóticas se correlacionam com maior frequência aos altos títulos e ainda que os anticorpos aCL e IgG são mais intrinsecamente ligados a trombose e perdas fetais. Em alguns estudos, os anticorpos aCL do isotipo IgM se correlacionam a anemia hemolítica. O teste de aCL também se encontra positivo na vigência de infecções bacterianas e virais agudas e crônicas. Esse anticorpo também foi detectado na infecção pelo vírus da dengue, mas sem relação com os achados clínicos de trombocitopenia e, assim como os outros anticorpos encontrados em doenças infecciosas, não requer a presença de cofator para a ligação, não sendo, portanto, patogênico.

Embora não sejam amplamente disponíveis por não fazerem parte do atual critério diagnóstico, outros anticorpos têm sido relacionados com a trombose, como a antiprotrombina (aPT) e a antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT). Estes têm sido muito estudados e são utilizados em alguns centros como segunda linha na pesquisa de pacientes com história clínica muito sugestiva para SAF mas que não apresentam positividade necessária dos anticorpos para o critério.

Outro campo promissor é a detecção de anticorpos dirigidos a domínios específicos da molécula  $\beta$ 2GPI. Sabe-se que sua estrutura possui 5 domínios e os anticorpos mais específicos para trombose são dirigidos ao domínio 1 (D1). Portanto o ELISA, que detecta anticorpos contra a sequência do D1, apresentaria um antígeno mais conservado e seu resultado deveria ser de maior valor do que o teste que utiliza a proteína completa, sujeita a mudanças de conformação estrutural na placa do teste.

Um resultado negativo logo após um evento trombótico não exclui a hipótese de diagnóstico de SAF, e o paciente deve repetir o exame pelo menos 2 meses após o evento e/ou quando se estiver considerando a suspensão da terapia anticoagulante.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DE CLASSIFICAÇÃO

A SAF deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tromboses arteriais e venosas recorrentes, em perdas fetais de repetição e prematuridade por eclâmpsia/pré-eclâmpsia. Algumas manifestações clínicas consagradas não fazem parte do critério de classificação para SAF, no entanto estão associadas à presença dos aPLs. Entre elas estão alterações hematológicas, como trombocitopenia e anemia hemolítica, neurológicas, como enxaqueca e convulsões, dermatológicas, como livedo reticular, doenças valvares cardíacas, entre outras.

De acordo com o critério estabelecido no Simpósio Internacional sobre Anticorpos Antifosfolípidos em 1998 e revisados em 2006 em Sydney/Austrália, a SAF pode ser classificada de



**TABELA 29.1** Critérios para classificação da SAF

Critérios clínicos	Critérios laboratoriais
<p><b>1. Trombose vascular:</b> um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido, confirmados por achados inequívocos de imagem ou exame histopatológico. A histopatologia deve excluir vasculite</p> <p><b>2. Morbidade gestacional:</b></p> <p>a) Uma ou mais mortes de feto morfológicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional, com morfologia fetal normal detectada por ultrassonografia ou exame direto do feto</p> <p>b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave ou sinais reconhecidos de insuficiência placentária</p> <p>c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional com causas maternas anatômicas ou hormonais, ou causas cromossômicas paternas ou maternas excluídas</p>	<p>1. Lúpus anticoagulante presente no plasma em duas ou mais ocasiões, com intervalo de no mínimo 12 semanas, detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.</p> <p>2. Anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos moderados a altos (&gt; 40 GPL ou MPL) em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo 12 semanas. O teste deve ser ELISA padronizado.</p> <p>3. Anticorpo anti-β2 GPI IgG ou IgM detectado, presente no plasma em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo 12 semanas. O teste deve ser ELISA padronizado</p>

forma específica e definitiva quando estão presentes um critério clínico e um laboratorial. Os critérios para classificação estão relacionados na Tabela 29.1.<sup>1</sup>

A SAF pode ocorrer isoladamente (primária) ou em associação a outra doença autoimune (secundária), principalmente o LES. A SAF isolada vem sendo reconhecida como a mais prevalente, porém tanto a forma isolada quanto a associada a outras doenças autoimunes podem ocorrer em qualquer idade e sua prevalência é maior nas mulheres. Da população com LES, os aPLs são encontrados em 30%-40% e, desses, a metade pode apresentar eventos trombóticos, configurando o diagnóstico de SAF em um período de 10 anos.<sup>4</sup> Vale ressaltar que pacientes com SAF primário podem apresentar fator antinuclear (FAN) positivo, e isso não configura o diagnóstico de LES, mas, de fato, em 9 anos de acompanhamento, cerca de 5% dos casos primários apresentam LES.<sup>6</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### TROMBOSES ARTERIAIS E VENOSAS

As manifestações clínicas da SAF são amplamente variadas, refletindo primariamente o sítio onde ocorrem as trombozes, sua recorrência, o calibre dos vasos e o caráter insidioso ou rápido dos fenômenos trombóticos e embólicos. Elas também serão apresentadas de forma mais didática na Tabela 29.2. Apesar de poder ocorrer em qualquer local, as trombozes tendem a acometer principalmente a circulação venosa dos membros inferiores e a circulação arterial cerebral. Vale ressaltar que qualquer combinação de eventos vasculares oclusivos pode ocorrer com forte tendência à recorrência.

Atualmente, a SAF faz parte da rotina diagnóstica de todas as especialidades clínicas. A trombose venosa profunda (TVP) configura a principal manifestação da doença,<sup>1</sup> principalmente dos membros inferiores, podendo algumas vezes ser acompanhada de embolia pulmonar. Pode ocorrer no período pós-parto, após repouso prolongado ou com o uso de estrógenos em mulheres. Há uma forte tendência a recorrência, dados do estudo com maior número de pacientes com SAF, o Euro-Phospholipid Project, demonstraram a ocorrência de TVP em 39%

dos pacientes.<sup>7</sup> Estes pacientes foram acompanhados por 5 anos em tratamento de acordo com as recomendações nos maiores centros acadêmicos da Europa.<sup>7</sup>

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) e o ataque isquêmico transitório (AIT) são as manifestações trombóticas arteriais mais comuns e também as principais manifestações neurológicas, ocorrendo em cerca de 30% dos casos. O AVE costuma ocorrer em pacientes mais jovens, inclusive crianças, e podem não apresentar hipertensão arterial ou outros fatores de risco tradicionais para aterosclerose. É importante comentar que a presença do LAC é o maior fator de risco para a ocorrência de doença cerebrovascular e que esses tipos de evento tendem à recorrência, sendo bem estabelecidos em adultos com SAF associado ao LES. A associação entre aPL e doença cerebrovascular foi sugerida nos primeiros estudos da SAF e confirmada em estudos mais recentes. O território vascular mais acometido é o da artéria cerebral média; no entanto, qualquer local pode ser acometido.

As manifestações trombóticas são critérios classificatórios da doença, porém uma série de outras manifestações consideradas critérios não clássicos podem ocorrer, demonstrando muito mais que uma coagulopatia autoimune, e sim uma doença sistêmica complexa e abrangente.<sup>8</sup>

Outras causas de trombozes venosas que devem ser investigadas quando a investigação para SAF for persistentemente negativa são: síndrome nefrótica, insuficiência venosa, imobilidade prolongada, obstrução venosa, tumores liberadores de tromboplastina, mutação do fator V (de Leiden), mutação da protrombina (G20210A) e as deficiências de proteínas S, C ou antitrombina III. Por outro lado, oclusões arteriais podem ocorrer em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica, êmbolos cardíacos estéreis e infecciosos, septicemia, hiper-homocisteinemia com ou sem a mutação do gene da MTHFR, mixoma atrial, arterite de Takayasu, poliarterite nodosa e síndrome de Raynaud grave.

### COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A SAF é uma causa comum de morbidade gestacional, incluindo abortos, perdas fetais e partos prematuros. O evento



**TABELA 29.2** Manifestações clínicas da síndrome do anticorpo antifosfolípido

Forma clássica (grandes vasos)	Renais
Trombose venosa profunda Tromboses arteriais MAPS e CAPS (pequenos vasos)	Microangiopatia trombótica Trombose de veia renal Trombose de artéria renal
Obstétricas	Pulmonares
<b>Complicações maternas:</b> Eclâmpsia Pré-eclâmpsia Síndrome HELLP Síndrome cardiopulmonar pós-parto Coreia gravídica AVE pós-parto Morte materna <b>Complicações fetais:</b> Aborto Perda fetal Crescimento intrauterino retardado	Embolia pulmonar e infarto Hipertensão arterial pulmonar Trombose arterial pulmonar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artéria pulmonar</li> <li>• Microtrombose pulmonar</li> </ul> Síndrome do desconforto respiratório do adulto Hemorragia alveolar difusa Alveolite fibrosante
Cardíacas	Gastroenterológicas
Insuficiência coronariana Insuficiência cardíaca Doença Valvar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espessamento</li> <li>• Disfunção (insuficiência e estenose)</li> <li>• Vegetações</li> </ul> Trombo intracardíaco	Necrose de esôfago Úlcera gástrica Isquemia/angina mesentérica Pancreatite Colecistite Trombose de vasos esplênicos
Neurológicas	Dermatológicas
AVE e AIT trombóticos Síndrome de Sneddon Demência multi-infarto AVE cardioembólico Trombose de seios venosos Amnésia global transitória Déficits cognitivos Esclerose múltipla-símile Distúrbios do movimento <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coreia</li> <li>• Hemibalismo</li> <li>• Ataxia cerebelar</li> </ul> Síndromes espinhais <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielite longitudinal</li> <li>• Guillain-Barré</li> </ul> Síndrome da artéria espinhal anterior Enxaqueca Neuropatia periférica Neuropatia do trigêmeo	Livedo reticular e racemoso Úlceras cutâneas Atrofia branca e vasculopatia livedoide Necrose cutânea Gangrena e necrose digital Anetoderma Pioderma gangrenoso-símile Máculas e nódulos Hemorragias subungueais Fenômeno de Raynaud Pseudovasculite Papulose atrófica maligna Melanoderma
Hepáticas	Oftalmológicas
Síndrome de Budd-Chiari Hipertensão porta Doença veno-oclusiva hepática Hiperplasia nodular regenerativa Infarto hepático	Trombose de vasos retinianos Neurite óptica aguda retrobulbar Atrofia óptica isquêmica Síndrome seca
Hematológicas	Endocrinológicas
Trombocitopenia Anemia hemolítica autoimune Necrose de medula óssea	Trombose de veia adrenal com Addison Hipopituitarismo Hipogonadismo
Ortopédicas	Otorrinolaringológicas
Fraturas ósseas de metatarsos Necrose avascular	Distúrbios vestibulares

Cerv/Ash 2003, Tarab 2012 e Hughes 2010.

MAPS: microangiopatia antiphospholipid syndrome; CAPS: síndrome antifosfolípida catastrófica; HELLP: hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório.



mais específico é a perda fetal intrauterina que ocorre a partir da 10ª semana de gestação.<sup>9,10</sup> Como abortos espontâneos (antes da 10ª semana) são comuns também na população geral, para os atribuímos à SAF são necessários 3 ou mais abortos consecutivos, excluindo-se anormalidades anatômicas e hormonais maternas, além de anormalidades cromossômicas materna e paterna, fazendo-se necessária, então, a morfologia fetal normal documentada por US ou exame direto do feto. Partos prematuros (definidos como antes da 34ª semana) por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária também fazem parte das manifestações obstétricas. Admite-se que a causa principal das morbidades obstétricas seja trombose de vasos placentários. Outros mecanismos postulados são: interferência em fosfolípidos placentários, deslocamento de anexina V e alterações hormonais. Os aPLs podem também inibir a invasão trofoblástica e a produção hormonal, promovendo ainda insuficiência uteroplacentária. A insuficiência placentária deve ser documentada por exames para testar a vitalidade fetal ou por um *Doppler* com velocidade de fluxo anormal ou pela presença de pouco líquido amniótico (oligodramnia) ou, ainda, pelo peso abaixo do 10º percentil para idade gestacional.

Níveis da subunidade  $\beta$  da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -HCG) devem dobrar a cada 2 dias no primeiro mês de gravidez, determinando um prognóstico de uma gestação bem-sucedida em 80%-90% dos casos. Por outro lado, aumentos deste hormônio em uma taxa de progressão menor são preditivos de pior prognóstico em 70%-80% dos casos. Os resultados gestacionais melhoraram muito com a terapia antitrombótica, com taxas de sucesso em torno de 80%. Mesmo assim, 20% falham apesar de tratamento correto com ácido acetilsalicílico (AAS) combinado ou não com heparina, revelando outros mecanismos desconhecidos de perda gestacional.<sup>9,10</sup>

A prevalência de aPL em mulheres com perdas fetais recorrentes (> 3) gira em torno de 15%. As perdas fetais podem ocorrer em qualquer período da gestação, no entanto perdas tardias (no 2º e 3º trimestres) são mais específicas. As perdas fetais tendem a ser recorrentes, e admite-se que o risco de perda fetal em pacientes com SAF não tratada durante a gravidez está em torno de 80%.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS QUE NÃO SÃO CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

### Manifestações cardíacas

O segundo sítio de trombose arterial mais comum é o coração, com acometimento das artérias coronárias e valvar, sendo descrito em 30% a 50% dos casos e podendo se apresentar como espessamento valvar, disfunção (regurgitação ou estenose) e vegetações.<sup>11</sup> A válvula mais acometida é a mitral, seguida da aórtica. Em todos os casos, história de febre reumática e endocardite deve ser excluída. Para pacientes com SAF acometidos por trombose arterial (AVE ou TIA) é recomendada a realização de ecocardiograma (ECG) transesofágico para descartar fonte emboligênica. O acometimento coronariano é caracterizado por síndromes isquêmicas e aterosclerose acelerada, sendo que a frequência de acometimento valvar na SAF parece ser alta, com 63% dos pacientes apresentando anormalidades valvares detectadas pelo ECG.

### Manifestações renais

A circulação renal é o terceiro sítio arterial mais acometido. O rim parece ser um órgão-alvo tanto na SAF primária quanto na forma secundária.<sup>12</sup> As manifestações resultam de isquemia do local da vasculatura renal acometida, podendo variar desde trombose nas artérias, arteríolas, vênulas e veias renais, até microangiopatia trombótica glomerular. A presença de hipertensão arterial, proteinúria (nefrótica ou não), hematúria ou perda da função renal deve levantar suspeitas de microangiopatia trombótica renal.<sup>12</sup> As lesões na biópsia renal podem ser agudas (trombose) ou crônicas (hiperplasia fibrosa da íntima, trombo organizado, oclusão fibrosa e atrofia cortical focal).<sup>11</sup> A presença de pelo menos uma alteração aguda ou crônica na biópsia associada à exclusão de outras doenças, como vasculite, hipertensão maligna, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica e outras razões para isquemia renal, define a nefropatia associada à SAF, além de diferenciar dos tipos histológicos conhecidos de nefrite lúpica nos pacientes com LES associado.

### Manifestações pulmonares

O acometimento pulmonar pelos aPLs pode refletir microêmbolos de repetição, *cor pulmonale* agudo ou crônico, embolia pulmonar aguda ou quadro clínico semelhante à síndrome da injúria pulmonar aguda. A hemorragia alveolar difusa foi descrita em casos graves de SAF.<sup>13</sup>

### Manifestações hematológicas

Aproximadamente 30% dos pacientes com SAF possuem trombocitopenia, possivelmente porque os aPLs se ligam à membrana das plaquetas e causam sua agregação e/ou destruição. Usualmente não existe uma obrigatoriedade de iniciar terapêutica imediata, exceto em raros casos que podem levar a sangramento.<sup>14</sup> A definição de plaquetopenia associada à SAF é < 100.000 plaquetas/mL, confirmada em 2 exames com pelo menos 12 semanas de intervalo. Em geral é considerada grave quando a contagem se encontra < 50 mil plaquetas/mL.<sup>14</sup>

A anemia hemolítica autoimune é menos frequente (6%-10%) e costuma se associar ao aCL do tipo IgM, podendo vir associada a trombocitopenia, caracterizando a chamada síndrome de Evans.

### Manifestações dermatológicas

As manifestações dermatológicas na SAF são frequentes e variadas. A principal, porém, é o livedo reticular, encontrado em 25% dos pacientes. O livedo associado à SAF é uma alteração vasomotora violácea, vermelhada ou azulada, de aspecto reticular ou moteado, que não reverte com aquecimento, ocorrendo tanto em tronco como membros. São diferenciados em livedo reticular, quando os círculos da trama são regulares e fechados, e em livedo racemoso, quando os círculos são irregulares e quebrados.

Ulcerações são frequentes, podendo ser por microtrombose cutânea, caracteristicamente dolorosas. A atrofia branca de Milian configura ulcerações dolorosas, em maléolo medial, principalmente em mulheres de meia-idade, com presença de



telangiectasias na margem ulcerada. Podem persistir ou formar uma cicatriz branca circundada de telangiectasias. A vasculopatia livedoide é uma variante mais extensa da atrofia branca, associada a eritema reticular ou púrpura. As úlceras possuem curso de exacerbações e recorrências e também podem ser pós-*flebíticas* (úlceras em uma perna com TVP prévia).

Outras manifestações raras, como anetoderma primário, que é uma doença rara da pele com perda das fibras elásticas, gangrenas digitais, pioderma gangrenoso-símile e fenômeno de Raynaud, entre outras, podem ser encontradas.

### Manifestações neurológicas

O sistema nervoso central (SNC) pode ser acometido tanto por trombose como por lesão direta do tecido neuronal pelos aPLs. A trombose arterial já foi comentada anteriormente nos critérios classificatórios. Cabe ressaltar que a síndrome de Sneddon, condição caracterizada por associação de doença cerebrovascular, livedo reticular, muitas vezes acompanhada de hipertensão arterial de difícil controle, é considerada uma arteriopatia oclusiva de pequenas e médias artérias da pele do cérebro e do rim. A prevalência de aPL nesta síndrome é de 41%.

Déficits cognitivos, como perda de memória e dificuldade de concentração, são provavelmente relacionados com microangiopatia ou lesão neuronal direta pelos anticorpos no tecido cerebral, assim como convulsões são mais frequentes em pacientes com SAF e pelos mesmos mecanismos. Outras manifestações neurológicas associadas à SAF podem ter um amplo espectro e incluem desde enxaquecas e disfunção cognitiva até demência por múltiplos infartos, crises convulsivas, mielite e coreia.

Várias doenças de substância branca podem se manifestar, como mielite (que não é transversa, e sim longitudinal), neurite óptica e lesões semelhantes a esclerose múltipla. Estudos mostram que a relação entre a esclerose múltipla e os aPLs é controversa. Cuadrado *et al.* avaliaram as características de 27 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla definitiva, ou provável, encaminhados em virtude de apresentação atípica ou achados sugestivos de superposição com doença do colágeno. A maioria desses pacientes tinha aPL positivo. Os autores concluíram que a SAF e a esclerose múltipla podem ser difíceis de ser distinguidas. Na RM cerebral, em vez de lesões ovoides, periventriculares e dinâmicas típicas da esclerose múltipla, encontram-se lesões preferencialmente subcorticais e estáticas, e as sequências em T2 e FLAIR se alteram em esclerose múltipla, mas não em SAF. Desordens do movimento como coreia, são raras e são das poucas situações em SAF em que há indicação de uso de corticosteroides.

A associação a enxaqueca tem sido descrita frequentemente, no entanto os estudos são dificultados pela alta prevalência da cefaleia na população em geral. Cefaleia, principalmente do tipo enxaqueca, é um sintoma comum e debilitante na SAF e frequentemente uma história iniciada na infância, bem como história familiar, pode ser encontrada. Cuadrado *et al.* relataram 5 pacientes com SAF e cefaleia intratável que melhoraram após o uso de heparina de baixo peso molecular, sugerindo um papel da trombose na patogênese da SAF. Temos observado que a SAF torna a enxaqueca refratária (não responsiva a anticonvulsivantes nem a antidepressivos) e crônica (crises de mais de 15 dias

por mês em 3 meses), sendo que a resposta com anticoagulantes é em geral muito boa.

### Síndrome antifosfolípídica catastrófica

A SAF catastrófica (síndrome de Asherson) é uma variante extremamente grave e rara (1%) que ocorre quando há tromboses em pelo menos 3 órgãos simultâneos ou com intervalo máximo de 1 semana para o diagnóstico definitivo da síndrome.<sup>15</sup> Um fator precipitante em geral é identificado em mais da metade dos casos, principalmente as infecções, seguido de procedimentos cirúrgicos, retirada de terapia anticoagulante, neoplasias e o uso de drogas como os anticoncepcionais orais. A fisiopatologia da síndrome antifosfolípídica catastrófica (CAPS) difere da SAF clássica, uma vez que múltiplas tromboses levam à isquemia tecidual com necrose e consequente liberação de citocinas, ocasionando um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).<sup>15</sup>

A CAPS pode acometer vasos de grande ou médio calibre, entretanto o quadro mais típico é acometimento de microcirculação afetando múltiplos órgãos. O rim é o órgão mais afetado, envolvido em 71% dos casos, principalmente sob a forma de microangiopatia trombótica. Em seguida, os pulmões são afetados (64%), sendo a síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA) a principal manifestação; porém ainda podem ocorrer embolia pulmonar, hipertensão de artéria pulmonar, com o desenvolvimento de *cor pulmonale* agudo, e insuficiência ventricular direita grave. O terceiro órgão mais afetado é o cérebro (62%), principalmente na forma de tromboses que levam a múltiplos infartos, podendo gerar quadros de coma e convulsões. Ainda em ordem de frequência, há o acometimento do coração (51%) devido à valvulopatia, seguido de infarto agudo do miocárdio (IAM), podendo atingir a insuficiência cardíaca. A pele, em forma de livedo e necrose cutânea, aparece em 50% dos casos.

O diagnóstico diferencial entre púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica ou coagulação intravascular disseminada pode ser difícil.

A mortalidade na CAPS é alta, previamente estimada em torno de 50%, com queda para 30% após entendimento melhor da doença e tratamento agressivo combinado de anticoagulação, corticoides e plasmáfereze ou imunoglobulina endovenosa, e em alguns casos também com rituximabe. A microangiopatia renal origina frequentemente a insuficiência renal rapidamente progressiva, necessitando de suporte dialítico de urgência, e a hipertensão arterial maligna ocorre com frequência nesses pacientes.<sup>16,17</sup> Apesar de o rim ser o órgão mais acometido, geralmente a *causa mortis* não é por uremia, e sim por falência de múltiplos órgãos.<sup>17</sup>

## TRATAMENTO

### PRINCÍPIOS GERAIS

Apesar dos muitos estudos clínicos e laboratoriais sobre a SAF, várias questões a respeito do tratamento permanecem sem resposta. Poucos estudos randomizados e prospectivos foram realizados até o momento sobre medidas profiláticas e terapêuticas. Todos os pacientes com SAF estabelecida por manifestações



trombóticas ou apenas com aPLs positivos sem manifestações clínicas devem receber medidas gerais no controle de fatores de risco para trombose. Sendo assim, recomendam-se controle de obesidade, dislipidemia, tabagismo, homocisteína sérica, hipertensão arterial e diabetes nesses pacientes. O uso de contraceptivos orais à base de estrógeno ou terapia de reposição hormonal é formalmente contraindicado a todas as mulheres com aPL positivo, independentemente da presença ou não de trombose. O tratamento de escolha para SAF é a anticoagulação. Varfarina ou heparina não fracionada e de baixo peso molecular, frequentemente em associação ao AAS, são utilizadas.<sup>16</sup>

A anticoagulação está indicada para indivíduos com SAF que apresentaram trombose e na SAF obstétrica para gestantes com trombose prévia ou quando o diagnóstico da gravidez ocorre em uma mulher soropositiva com história prévia de morbidade gestacional atribuída à SAF.<sup>16</sup> Cabe ressaltar que pacientes com LES devem receber hidroxiclороquina como terapia adjuvante, independente de apresentarem SAF trombótica, obstétrica ou apenas a presença de aPL. Corticosteroides não têm uma função estabelecida no tratamento da SAF primária, mas são utilizados para o tratamento de condições reumáticas associadas à SAF secundária como no LES, na trombocitopenia, na mielite e na forma catastrófica.

A anticoagulação não está indicada no tratamento profilático de indivíduos assintomáticos soropositivos. Pelo potencial teratogênico da varfarina, somente a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular tem sido utilizada no tratamento de gestantes nos EUA; no nosso centro, a conversão para varfarina após o primeiro trimestre é feita com total segurança.

## EVENTO TROMBÓTICO AGUDO

As trombozes arteriais e venosas no momento agudo são tratadas da mesma forma que em pacientes sem aPL, ou seja, a TVP recebe heparina venosa e os casos de embolia pulmonar devem receber fibrinolíticos conforme as indicações para a tromboembolia pulmonar (TEP) comum. Da mesma forma, as trombozes arteriais periféricas recebem heparina, e o AVE é tratado com anticoagulação conforme a fase da isquemia e os riscos de transformação hemorrágica.

A anticoagulação indicada para a trombose aguda é iniciada de forma usual com heparina, seguida por manutenção a longo prazo com varfarina.<sup>16</sup> Alguns pacientes requerem doses maiores do que as esperadas de heparina e de varfarina para atingir o nível de anticoagulação desejado. O tempo de anticoagulação, uma vez diagnosticada a SAF trombótica, deve ser para toda a vida. Embora a maioria dos médicos que tratam de pacientes com SAF na gestação prefira utilizar as heparinas de baixo peso molecular, pelo conforto da via de administração (subcutânea) e pelo menor risco de trombocitopenia e sangramento. As heparinas não fracionadas têm a vantagem do custo bem menor, da reversibilidade do efeito anticoagulante com protamina, além de serem facilmente monitoradas pela medida do tempo parcial de tromboplastina (PTT). O risco anual de sangramento maior com varfarina é de 2%. Novas drogas anticoagulantes orais inibidoras do fator Xa, como o apixaban e o rivaroxaban, ou inibidores da trombina, como o dabigatran, são promissoras, mas seus efeitos a longo prazo ainda estão sendo estudados.

## MANIFESTAÇÕES NÃO TROMBÓTICAS OU aPL POSITIVO COM EVENTO CLÍNICO AMBÍGUO

Os pacientes com fenômeno de Raynaud devem ser tratados com medidas protetoras, como aquecimento das mãos e uso de AAS. Conforme a gravidade do caso, pode-se associar o uso de vasodilatadores. Com base na possível ligação patogênica, alguns médicos prescrevem anticoagulação para pacientes com livedo, trombocitopenia, úlceras de perna, microangiopatia trombótica ou valvar. Geralmente essas manifestações não respondem ao tratamento clássico com anticoagulação. O tratamento da trombocitopenia é variável conforme a gravidade. Em pacientes com contagem de plaquetas > 50.000, pode-se usar o AAS em dose antiagregante plaquetária (65 a 150 mg/dia). A diminuição da agregação plaquetária resulta em menor exposição de fosfolípidos aos anticorpos, resultando em melhora na trombocitopenia. Para pacientes com contagem < 50.000 plaquetas, o uso de AAS é contraindicado em virtude do risco de complicações hemorrágicas. Alguns autores demonstram eficácia do tratamento com o androgênio fraco danazol para o tratamento da trombocitopenia da SAF, o que comprovamos com a nossa experiência. Nos casos de sangramento ou de trombocitopenia < 30.000 podemos tratar com corticoides, imunoglobulina intravenosa e/ou rituximabe, assumindo que a patogenia é similar à púrpura trombocitopênica idiopática.

A doença valvar é imprevisível, podendo progredir ou não. A troca valvar é necessária em cerca de 5% dos pacientes. Já para as úlceras de pele várias modalidades terapêuticas já foram usadas com resultados diversos, como imunoglobulina, rituximabe e sildenafil.

## aPL POSITIVO SEM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A profilaxia primária em pacientes aPL positivos, que nunca desenvolveram complicações trombóticas, é alvo de intenso debate, porém devemos considerar 2 contextos principais: a presença de perfil sorológico de alto risco para trombose e a presença ou ausência de LES concomitante. Um perfil sorológico de alto risco para trombose é definido em 3 situações: presença do anticoagulante lúpico, persistência isolada de aCL IgG em médios a altos títulos; tripla positividade (presença dos 3 anticorpos: LAC, aCL e anti-β2 glicoproteína-I).

Para pacientes com perfil sorológico de alto risco e sem LES recomenda-se o controle rigoroso dos fatores adicionais de risco e, apesar de não haver evidência, em muitos casos se lança mão do uso de AAS em baixas doses. Nos pacientes que, além deste perfil, também têm LES, deve-se usar AAS em baixas doses e hidroxiclороquina.

Cabe lembrar que pacientes com aPL positivo e em situações de alto risco, como cirurgias, imobilizações prolongadas e vôos de longa duração, devem receber profilaxia com heparina.

O papel do AAS infantil na prevenção de trombose em pacientes com aPL sem manifestações trombóticas é controverso. Em mulheres que tiveram apenas manifestações obstétricas (perdas fetais), a aspirina infantil reduziu, em uma análise retrospectiva, o risco de trombozes venosas e arteriais. Recomendamos o uso perene dessa medicação a mulheres soropositivas com passado de perdas fetais. A cloroquina e a hidroxiclороquina



têm efeitos antiplaquetários e antitrombóticos comprovados em pacientes com LES, e é provável que esses compostos tenham papel preventivo em pacientes com aPL positivo. No entanto são necessários mais estudos para avaliar essa questão. Um estudo prospectivo demonstrou que 52% dos pacientes com aPL desenvolverão ao menos um evento trombótico em 10 anos. Sendo assim, medidas profiláticas são provavelmente necessárias. Um estudo prospectivo com 98 pacientes assintomáticos com títulos moderados ou altos de aCL ou LAC randomizados para receberem AAS 81 mg ou placebo não mostrou benefício no grupo tratado com AAS.

### aPL POSITIVO E TROMBOSES VENOSAS

Pacientes com SAF e pelo menos 1 episódio de trombose venosa profunda na presença de aPLs positivos em duas ocasiões devem ser anticoagulados para manter a INR entre 2 e 3.<sup>16</sup> Em nosso centro, no caso de recorrência trombótica em vigência da anticoagulação adequada, consideramos o aumento do alvo da INR entre 3 e 4. Existe, por sua vez, uma grande tendência de recorrência, uma vez que a anticoagulação seja interrompida, por isso se recomenda a anticoagulação oral bem controlada por toda a vida.

### aPL POSITIVO E TROMBOSES ARTERIAIS

Para pacientes com aPL positivo que apresentarem trombooses arteriais como AVE, infarto do miocárdio e isquemia arterial periférica recomenda-se o uso de anticoagulante oral com alvo de INR entre 3 e 4 ou, ainda, é possível escolher o alvo entre 2 e 3 associado a um antiagregante plaquetário. A negativação do LAC ou mesmo a queda do título de aCL não são os objetivos do tratamento e não constituem indicadores de melhora ou redução do risco de um novo evento trombótico. O tratamento não deve ser interrompido caso isso ocorra.

### GESTACÃO

O tratamento da SAF obstétrica continua sendo alvo de debates, porém sabe-se que as pacientes com SAF devem ter um acompanhamento rigoroso na gestação. O protocolo utilizado inclui visitas a cada 4 semanas até a 26<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> semana de gestação; a partir de então o acompanhamento deverá ser realizado a cada 1 a 2 semanas. A pressão arterial deve ser rigorosamente controlada, devendo ficar < 140 × 90 mmHg durante toda a gestação. Uma amostra urinária (*spot test*) deve ser solicitada mensalmente e, caso a relação proteína/creatinina seja ≥ 0,3 ou se houver aumento da pressão arterial, deverá ser solicitada medida da proteína excretada na urina de 24 horas. A avaliação com US obstétrica e velocimetria por Doppler deve ser feita a cada 3 a 4 semanas a partir da 18<sup>a</sup> semana.<sup>9</sup>

O primeiro tratamento proposto foi o uso de prednisona, porém, em pouco tempo, um estudo bem controlado demonstrou a ineficácia desta droga no tratamento das comorbidades obstétricas associadas à SAF. Sendo assim, os corticosteroides não demonstraram influenciar os níveis de aPL ou a hipercoagulabilidade da SAF, além de possuírem os já conhecidos efeitos adversos, portanto não são indicados, exceto para situações específicas já comentadas. Concluiu-se também que a

imunossupressão não é eficaz no tratamento da SAF obstétrica e que a anticoagulação com heparina é a melhor alternativa. Mais recentemente, 2 estudos prospectivos demonstraram que a heparina associada a aspirina infantil é mais eficaz do que a aspirina isoladamente. Alguns autores sugeriram que, em determinados casos, quando as pacientes têm apenas história de manifestações obstétricas e sem trombose, o uso somente de aspirina em baixa dose seria eficaz. Essa hipótese requer mais estudos, e no presente o tratamento recomendado é com heparina associada a aspirina infantil. Em relação às mulheres que nunca tiveram trombose fora da gestação, o tratamento é controverso, e alguns autores sugerem que deve ser usada apenas dose profilática de heparina associada à aspirina infantil.

Em casos refratários ao tratamento com o esquema citado anteriormente, o uso da gamaglobulina intravenosa tem sido ponderado, sempre associado à terapia antiagregante e anticoagulante, embora os estudos sejam controversos.<sup>10</sup>

A gravidez deve ser desencorajada em mulheres com hipertensão arterial pulmonar importante, por risco de morte materna, e postergada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica descontrolada, nefropatia grave ou trombose recente (< 6 meses), especialmente no AVE.

### MORTE FETAL PRÉVIA COM MAIS DE 10 SEMANAS DE GESTACÃO

O uso de 5.000 U de heparina subcutânea 2 vezes por dia com AAS infantil aumentou a sobrevivência fetal em 50%-80% em mulheres com história de pelo menos 2 perdas fetais e testes positivos para aPL. A recomendação para o uso da heparina é que se faça em doses anticoagulantes, com injeção subcutânea de 12 em 12 h, com dose suficiente para manter a relação do aPTT entre 1,5 e 2 vezes o valor basal da paciente, quando dosado 6 h após a administração da droga. Em geral, com o decorrer da gestação, existe a necessidade de aumento das doses para manter as pacientes dentro desse alvo terapêutico. Em relação ao uso das heparinas de baixo peso molecular, existem relatos de uso de enoxaparina 40 mg/dia até 12 semanas, e, a partir daí, 40 mg de 12 em 12 h, ou dalteparina 5.000 U, no mesmo esquema.<sup>18</sup> O tratamento deve ser iniciado após a confirmação da gestação e deve continuar até 48 h antes do parto programado (para permitir a ação da anestesia epidural), reiniciado 12 h após o parto e mantido por mais 6 semanas. Em relação ao AAS, vários centros interrompem sua administração 1 semana antes do parto. Em nosso centro, não interrompemos o AAS, independente do tipo de parto. Terapia com corticosteroides não é indicada, exceto se a paciente apresentar LES ativo concomitante ou em casos raros de trombocitopenia grave ou SAF catastrófica.

### SEM PASSADO DE PERDA FETAL OU PERDA ANTES DE 10 SEMANAS DE GESTACÃO

Não dispomos de estudos que justifiquem o tratamento de mulheres com aPL na primeira gestação sem passado de perda fetal ou trombose ou daquelas que apresentaram somente perdas muito precoces (exceto se 3 ou mais perdas consecutivas) ou de mulheres com títulos de aPL baixos. Entretanto é comum oferecer AAS infantil para essas pacientes.



## TROMBOSE PRÉVIA À GESTAÇÃO

Mulheres que tiveram trombozes prévias devem ser plenamente anticoaguladas durante toda a gestação com AAS em doses baixas por causa do alto risco de novos eventos trombóticos durante a gravidez e o puerpério. A varfarina é teratogênica no início da gestação, dessa forma podemos substituí-la por heparina não fracionada ou de baixo peso molecular durante toda a gestação ou, ainda, utilizar o protocolo que usamos no nosso centro: a heparina pode ser substituída com segurança pelo retorno da varfarina no período entre 14 e 36 semanas de gestação ou 2 semanas antes do parto planejado. O alvo da INR é o mesmo anterior à gestação, de acordo com a natureza do evento trombótico prévio. O alvo da heparina não fracionada é manter o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) em 1,5 a 2 vezes maior que o valor basal da paciente.

## TERAPIA PÓS-PARTO

Pacientes com heparina profilática devem ser mantidos com este tratamento até a 6ª semana após o parto. Em pacientes com anticoagulação plena, deve-se retornar com a varfarina para atingir o alvo terapêutico predeterminado e mantê-la indefinidamente. O tratamento das pacientes com SAF obstétrico após o parto é controverso, podendo ser oferecido AAS indefinidamente. Durante o aleitamento, nenhuma dessas drogas (AAS, heparina e varfarina), apesar de serem minimamente excretadas no leite materno, é contraindicada.

A osteoporose ocorre em até 2,2% das pacientes que usaram heparina não fracionada durante a gestação. Reposição de cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (400 U/dia) devem ser oferecidas a todas as pacientes que necessitaram de heparina não fracionada pelo menos nos 2 primeiros trimestres da gravidez. A indução de osteoporose com heparina de baixo peso molecular é de apenas 0,5%. Densitometria deve ser realizada após a gravidez em mulheres que usaram heparina, principalmente após mais de 2 gestações. Quando a osteoporose é encontrada, a lactação deve ser evitada pela perda adicional de massa óssea neste período.



**FIGURA 29.1** Atrofia Alba de Milian.

## SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA CATASTRÓFICA

O início da oclusão vascular catastrófica geralmente é súbito, e o diagnóstico muitas vezes é confuso, com importante risco de vida imediato. Não existem estudos controlados nessa síndrome, porém a revisão dos relatos conclui que a terapia mais efetiva combina anticoagulação plena (para a trombose) com altas doses de corticoides em forma de pulsos de metilprednisolona (para a SIRS instalada) e plasmáfereze ou imunoglobulina endovenosa (para a retirada dos anticorpos). Casos refratários parecem ter um benefício adicional com a depleção de células B e com o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe). Dados recentes sugerem o uso de eculizumabe, anticorpo monoclonal contra a porção C5a do sistema complemento, como alternativa em casos de CAPS refratário.<sup>20</sup>

## TESTES PARA aPL NEGATIVOS EM VIGÊNCIA DE TROMBOSE

Os pacientes com suspeita clínica de SAF, mas com testes negativos para aCL, LAC e anti-β2GPI, devem ser investigados para outras causas de trombofilia, como mutação do fator V, do gene da protrombina e, ainda, da metiltetra-hidrofolator-redutase (MTHFR). É importante ressaltar que, próximo do evento trombótico, os anticorpos podem estar consumidos e o resultado ser falso negativo.

Entretanto uma nova entidade foi descrita recentemente. A síndrome do anticorpo antifosfolípídeo soro-negativo (SAFSN) parece um paradoxo literal.<sup>19</sup> Na realidade, o que se acredita é que esses pacientes possuem outros tipos de aPL, que não LAC, aCL ou anti-β2GPI, que ainda não conseguimos detectar. Esses pacientes devem continuar sendo anticoagulados para evitar as complicações trombóticas.<sup>21,22</sup> Um recente estudo europeu comparou pacientes com clínica característica de SAF, porém sem anticorpos, com pacientes com SAF comprovada.<sup>23</sup>



**FIGURA 29.2** Livedo Reticularis.



Os resultados foram muito semelhantes nos números de AVE e TVP, o que comprova que ainda temos muito aprender sobre o diagnóstico de SAF.<sup>24</sup>

## COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

O risco absoluto de que o anticorpo seja encontrado ao acaso em uma pessoa assintomática é desconhecido. Um único teste de ELISA fortemente positivo tem valor preditivo para maior risco para tromboflebite ou embolia pulmonar, mas o risco absoluto é baixo. Em primíparas normais, a presença de aPL duplica ou quadruplica o risco de perda fetal, mas a maioria das mulheres com anticorpos presentes tem gestações normais. Em estudos separados de pacientes com SAF obstétrica sem trombose prévia, a metade apresentou trombozes durante os 3 a 10 anos de acompanhamento e 10% desenvolveram LES. Mesmo com a melhora dos resultados gestacionais com o tratamento adequado, complicações como prematuridade e restrição do crescimento fetal ainda ocorrem mais do que em controles, com taxa de morbidade gestacional em 20%. Estudos de longo prazo de acompanhamento de filhos de pacientes com SAF ainda não estão disponíveis. Em muitos pacientes com SAF de longa duração, o desenvolvimento de doença valvular requer a posterior necessidade de troca valvar, assim como também ocorrem aterosclerose e demência progressiva por múltiplos infartos. Cabe ressaltar que alguns estudos recentes sugerem que a SAF não eleva o risco de aterosclerose imputado ao LES.<sup>25</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostasis*. 2006; 4:295-306.
- Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med*. 1952; 37:559-65.
- Petri M. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford JL, White PH (eds.). *Primer on rheumatic diseases*. 13<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2008. p. 337-40.
- Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, et al. Long term follow up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: Do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84:225-30.
- Galli M, Comfurius P, Massen C. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma cofactor. *Lancet*. 1990; 335:1544-7.
- Tincani A, Andreoli L, Casu C, et al. Antiphospholipid antibody profile: Implications for the evaluation and management of patients. *Lupus*. 2010; 19:432-5.
- Cervera R. Lessons from the "Euro-Phospholipid" project. *Autoimmun Rev*. 2008; 7:174-8.
- Taraborelli M, Andreoli L, Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: The antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26:79-90.
- Levy RA, Jesus GRR, Jesus NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: Still a challenge. *Lupus*. 2010; 19:457-9.
- Jesus GRR, dos Santos FC, Oliveira CS, et al. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14:79-86.
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): Catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011; 20:165-73.
- Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010; 19:424-7.
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20:174-81.
- Uthman I, Godeau B, Taher A et al. The Hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2008; 22:187-94.
- Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Update from the 'CAPS Registry'. *Lupus*. 2010; 19:412-8.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipids Antibodies. *Lupus*. 2011; 20:206-18.
- Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010; 10:74-9.
- Galanis T, Thomson L, Palladino M, et al. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:310-20.
- Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:242-4.
- Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8):2719-23.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376: 1498-509.
- Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011; 10:664-8.
- Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: Elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:249-58.
- Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev*. 2012; (8):581-4.
- Hernandez-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 12:31-9.



# Doenças reumáticas e gravidez

Maria Vitória Pádua de Quintero  
Cristina Costa Duarte Lanna

## INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas são síndromes inflamatórias, de apresentação variada, desencadeadas por alterações imunológicas. Algumas delas ocorrem em maior incidência no sexo feminino, durante a idade reprodutiva, o que nos leva a acreditar que os hormônios sexuais têm um papel importante no curso e desenvolvimento dessas doenças.

Diversas alterações imunológicas ocorrem em uma gravidez normal para promover a tolerância a um enxerto imunogênico, o feto. São percebidas variações na população de linfócitos, no perfil de citocinas, na produção de inibidores de complementos pela placenta, na regulação das moléculas HLA-G expressas pelas células do trofoblasto. O efeito imunomodulatório dos estrógenos envolve a polarização das células T *helper* tipo 2 (Th2) na resposta imune materna sistêmica e na superfície materno-fetal. Há um desvio na maturação para as células Th2 sobrepondo-se às células Th1. O aumento progressivo dos níveis de estrogênio, progesterona, glucocorticosteroide e prolactina contribui para a mudança no balanço das citocinas. Ainda podemos observar um incremento dos componentes do sistema de complemento, redução da atividade das células *natural killer*, aumento dos receptores para os fatores de necrose tumoral e dos antagonistas da interleucina 1 (IL1). Durante a gravidez, o equilíbrio hormonal, bioquímico e imunológico materno vai se alterar de acordo com o avançar da gestação.<sup>1</sup>

Em um organismo já imunologicamente comprometido, essas alterações vão ocorrer de modo mais acentuado, promovendo risco para ambos: mãe e conceito. De acordo com os mecanismos patogênicos de cada doença, os sintomas variam, podendo melhorar espontaneamente, permanecer estável ou entrar em atividade. Desse modo, o acompanhamento será diferente de acordo com o diagnóstico materno, e com a gravidade e extensão da doença.

Durante a gravidez, queixas musculoesqueléticas são comuns. Muitas mulheres vão apresentar lombalgia postural que

pode ser provocada pelo aumento do peso corporal ou pelo relaxamento das articulações sacroilíacas que acontecem em decorrências das variações hormonais. A redistribuição de líquidos pode ser causa de neuropatias compressivas e o desenvolvimento de tendinites e bursites não é raro.

Nem sempre o prognóstico é sombrio e muitas mulheres com doenças reumáticas terão uma gravidez segura com boa evolução. A gravidez deve ser contraindicada quando houver hipertensão pulmonar sintomática, insuficiência cardíaca, doença pulmonar restritiva grave, trombose arterial recente e doença com alto grau de atividade clínica.<sup>2</sup>

As doenças sistêmicas autoimunes não são hereditárias. Todavia, o recém-nascido pode receber da mãe um perfil genético com predisposição ao desenvolvimento de alguns desses diagnósticos.

Infertilidade afeta 10%-15% de todos os casais e é mais elevada quando há a presença de alguma doença reumática. Um estudo brasileiro mostrou piora da função testicular e sexual em homens com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>2-4</sup>

Um ótimo controle da doença, preferencialmente com remissão ou baixa atividade, são pré-requisitos para uma boa evolução gestacional. Complicações em uma gravidez prévia, doença renal ou disfunção irreversível de algum órgão, a presença do anticorpo anti-Ro ou de anticorpos antifosfolípidos, uso de altas doses de corticosteroide, podem ser indicativos de uma gestação tumultuada.<sup>2</sup>

Três questões são essenciais quando uma gravidez se sobrepõe a uma doença materna autoimune:

- Os efeitos da doença materna sobre a gravidez.
- Os efeitos da gravidez sobre a doença materna.
- Os efeitos, após o final da gestação, sobre a saúde materna e do recém-nascido.

O acompanhamento e a abordagem dessas pacientes no período gestacional é um desafio para toda a equipe envolvida no processo: reumatologista, obstetra e pediatra.



**TABELA 30.1** Resultado gestacional desfavorável

TERMO	DEFINIÇÃO
Aborto	Perda gestacional antes de 20 semanas
Abortamento habitual	≥ 3 abortos espontâneos
Perda fetal	Interrupção da gravidez após 20 semanas
Morte fetal intrauterina	Morte fetal ≥ 20 semanas
Perda gestacional	Soma dos abortos espontâneos e morte fetal intrauterina
Prematuridade	Parto com idade gestacional < 37 semanas
Pequeno para idade gestacional (PIG)	Peso ao nascimento < percentil 10, considerando a idade gestacional
Baixo peso ao nascimento	Peso < 2.500 g (2,5 kg)
Muito baixo peso ao nascimento	Peso < 1.500 g (1,5 kg)

Este capítulo resume complicações maternas e fetais da gravidez, enfatizando problemas que ocorrem quando a mãe tem diagnóstico de LES, síndrome do anticorpo antifosfolípide, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, poli ou dermatomiosite, vasculite e espondiloartrite. Além disso, discorre a respeito dos medicamentos mais comumente empregados dentro do ciclo grávidico puerperal.

## LÚPUS ERMATOSO SISTÊMICO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do sistema autoimune, que acomete múltiplos órgãos e afeta predominantemente mulheres em idade fértil. O desenvolvimento da doença está relacionado a uma interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais. Tem evolução marcada por períodos de atividade e remissão.

O índice de fertilidade nessas pacientes é considerado normal. Entretanto, há fatores que podem interferir negativamente: insuficiência renal grave, uso de altas doses de corticosteroide, tratamento prévio com agentes alquilantes (ciclofosfamida) e presença de anticorpos antifosfolípidos. A incidência de insuficiência ovariana relacionada ao uso de ciclofosfamida depende da idade do paciente no início do tratamento, da duração do tratamento e, ainda, da dose total acumulada. As adolescentes e mulheres com menos de 30 anos de idade tendem a apresentar menos disfunção ovariana.<sup>4,5</sup>

A gravidez normal pode provocar o aparecimento de sinais e sintomas similares ao LES ativo, como: astenia, mialgia, artralgia, edemas facial, das mãos e dos pés, eritemas palmar e plantar, queda de cabelos, taquidispneia, síndrome do túnel do carpo, fator antinuclear (FAN) positivo, aumento da velocidade de hemossedimentação, anemia, trombocitopenia e proteinúria. Além disso, ocorrem alterações nos mecanismos de controle da coagulação que mantêm a mulher em estado de hipercoagulabilidade.

Apesar do desenvolvimento ocorrido nas últimas décadas, o risco de complicações obstétricas e neonatais ainda é maior nas

mulheres com lúpus do que na população geral. A frequência de abortos espontâneos está aumentada e a taxa de morte fetal intrauterina é cinco vezes maior. Prematuridade poderá ocorrer em até 33% das gestações, pré-eclâmpsia em mais de 20%. O crescimento intrauterino restrito (CIUR) é mais comum em mulheres com lúpus, especialmente naquelas com doença renal preexistente. Prematuridade está associada à hipertensão arterial, ao uso de corticosteroide à época da concepção e durante a gravidez, ao índice de atividade da doença, à presença de proteinúria nefrótica e à presença do anticorpo antifosfolípide. São fatores de risco independentes para perda gestacional: proteinúria, trombocitopenia, hipocomplementemia e hipertensão arterial no 1º trimestre.<sup>6-9</sup>

Durante a gravidez, o aumento do estrógeno desencadeia alterações fisiológicas e imunológicas, sendo provavelmente o responsável pela elevação do índice de atividade da doença em até 70% das pacientes. Em 30% delas, a piora será grave. Pode surgir a qualquer momento da gravidez, inclusive no período pós-parto imediato ou tardio. Na maioria das vezes, observa-se alteração cutânea, articular e hematológica (anemia, leucopenia, plaquetopenia).

O grau e intensidade da atividade da doença nos 6 a 12 meses que antecedem a concepção, especialmente se houver glomerulonefrite, e a descontinuação dos medicamentos (principalmente hidroxiquina) aumentam o risco da doença materna entrar em atividade. Um controle inadequado da doença antes da concepção prevê uma evolução tumultuada e está associado com abortamentos. As mulheres que engravidam em um período de remissão estável da doença, e que mantêm seu tratamento, experimentam poucos ou leves episódios de reativação, que são facilmente controlados com aumento temporário nas doses de prednisona.<sup>10</sup>

O prognóstico gestacional também sofre interferência da atividade da doença, aumentando o risco de complicações no parto. A positividade ou elevação dos títulos do anticorpo anti-DNA nativo (anti-DNAN), principalmente se associado à queda de complementos, é indicativo de aumento de risco para perda gestacional e prematuridade. Hipertensão arterial e associação com doença tireoidiana também pioram o prognóstico.

**TABELA 30.2** Impacto da gestação na atividade do lúpus eritematoso sistêmico<sup>9</sup>

Gestação provavelmente aumenta atividade do LES	<ul style="list-style-type: none"> <li>Até 70% terão doença ativa durante a gravidez</li> <li>15% a 30% terão o LES muito ativo durante a gravidez</li> </ul>
Manifestações de atividade mais frequentes durante a gestação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cutâneas</li> <li>Articulares</li> <li>Hematológicas</li> </ul>
Fatores de risco para aumento de atividade do LES durante a gestação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença ativa nos 6 meses que antecedem a concepção</li> <li>Vários períodos de ativação da doença nos anos que antecedem a concepção</li> <li>Descontinuação da hidroxiquina</li> </ul>

LES: lúpus eritematoso sistêmico.



da gravidez. Trombocitopenia e doença renal preexistente são considerados fatores preditores para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia.<sup>11</sup> Em gravidez de adolescentes lúpicas o fator que mais contribuiu para a perda gestacional foi o tratamento prévio para glomerulonefrite com imunossupressor (ciclofosfamida).<sup>5</sup>

O acompanhamento das pacientes tem início antes da concepção. O momento adequado para engravidar é quando a doença se encontra bem controlada, quiescente, por pelo menos 6 meses. É hora de se fazer o ajuste dos medicamentos, evitando-se aqueles com efeitos teratogênicos e realizando-se as substituições necessárias.

A avaliação, antes da concepção, dos possíveis riscos para mãe e feto, inclui análise da presença dos anticorpos antifosfolípidos (associados à perda fetal) e do anti-Ro e anti-La (associados ao lúpus neonatal). Nesta fase, deve-se incluir uma avaliação epidemiológica que é relevante em qualquer gravidez: idade, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, história obstétrica prévia, trombose anterior, doença renal prévia, história familiar de pré-eclâmpsia e obesidade. A idade de gestação das mulheres com LES é maior do que aquela observada na população geral.<sup>12-14</sup>

Em uma gravidez normal, há aumento do ritmo de filtração glomerular com consequente aumento do *clearance* de creatinina que chega a > 100 mL/min, levando a uma redução da

creatinina sérica. Há uma diminuição na reabsorção de proteínas a nível tubular, que faz aumentar a proteinúria de 24 horas para 150 mg a 180 mg. O aparecimento durante a gravidez de proteinúria > 300 mg/24 horas pode ser considerado patológico nas pacientes com exames pré-gestacionais normais. A presença de glomerulonefrite está associada ao desenvolvimento de hipertensão durante a gravidez, pré-eclâmpsia e prematuridade. Além disso, a gravidez pode agravar de modo definitivo a função renal materna.

Quando o médico se depara com uma grávida lúpica que se apresenta com hipertensão arterial, proteinúria e trombocitopenia, surge a dificuldade na diferenciação entre atividade do LES e a pré-eclâmpsia. Proteinúria discreta (até 300 mg/24 horas) pode ser considerada fisiológica, sem relação com atividade de doença. Entretanto, se acontece aumento significativo na proteinúria, especialmente na presença de hipertensão arterial, o médico assistente deverá examinar a paciente com mais frequência. Piora rápida, em poucos dias, sem associação com alterações clínicas, é mais comum na pré-eclâmpsia primária. Quando a pré-eclâmpsia ocorre mais precocemente, de forma menos aguda, pode sugerir etiologia lúpica. Nesse impasse, os marcadores sorológicos são úteis (Tabela 30.3).

A alteração mais significativa relacionada à glomerulonefrite lúpica é a positividade ou o aumento dos títulos de anti-DNAn

**TABELA 30.3** Diagnóstico diferencial entre alterações fisiológicas da gravidez, atividade do lúpus, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP<sup>10</sup>

Sinais e sintomas	Gravidez normal	Atividade do lúpus	Pré-eclâmpsia	Síndrome HELLP
Sintomas constitucionais	Fadiga, eritema palmar, melasma, queda de cabelos, dispneia e taquipneia, lombalgia, derrame articular não inflamatório, cefaleia	Fadiga, <i>rash</i> cutâneo associado ao LES, linfadenomegalia, serosite, artrite inflamatória, cefaleia	Cefaleia, confusão mental, alterações visuais, convulsão	Raros
Anemia	Observado em 50% das gestações normais. Anemia hemolítica não é usual	Anemia hemolítica pode estar presente. Aumento do LDH, Coombs direto positivo, alterações no esfregaço do sangue periférico	Normalmente sem anemia	Anemia hemolítica microangiopática. LDH > 600 UI/mL. Esquizócitos no sangue periférico
Trombocitopenia	Em até 8% das gestações normais. Geralmente valores acima de 100.000	Plaquetas em número normal ou reduzido	Normal, ou reduzido na pré-eclâmpsia grave	Geralmente abaixo de 100.000
Creatinina sérica	Reduzida	Normal ou aumentada	Normal ou aumentada	Normal
Proteinúria	≤ 300 mg/24 horas	Normal ou aumentada	≥ 300 mg/24 horas até ≥ 5.000 mg/24 horas na pré-eclâmpsia grave	Normal ou aumentada
Pressão arterial	Reduzida	Normal ou aumentada	Aumentada, ou ≥ 160/110 na pré-eclâmpsia grave	Normal ou aumentada
Função hepática	Normal	Normal ou elevada	Normal ou aumentada	TGO e TGP geralmente > 1.000 U/mL
Complemento sérico	Aumentado	Normal ou reduzido	Normal	Aumentado
Anticorpos anti-DNAn	Negativos	Elevados	Negativos ou estáveis	Negativos ou estáveis

HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas; LDH: dehidrogenase láctica; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica.



e a queda nos níveis de complemento.<sup>10,15-17</sup> O aparecimento de hematúria e cilindrúria falam a favor do diagnóstico de glomerulonefrite. Complemento sérico normal sugere pré-eclâmpsia. A gravidez pode induzir trombocitopenia simulando atividade do LES e não será útil para diferenciar as duas condições. O surgimento ou piora do *rash* cutâneo, a presença de linfadenomegalia, de artrite ou de febre são fortes razões para se considerar as alterações urinárias e hematológicas como sendo secundárias à atividade do LES. Na pré-eclâmpsia, a trombocitopenia, a elevação de transaminases e a evidência de hemólise intravascular no sangue periférico tendem a ser mais exageradas do que o observado na atividade lúpica. Há pesquisas que buscam definir marcadores placentários envolvidos na disfunção endotelial que possam prever uma evolução para pré-eclâmpsia. São detectados no soro materno, várias semanas antes do início de qualquer sintoma da pré-eclâmpsia<sup>1,11,18</sup> (Tabela 30.4).

A gravidez pode exacerbar doenças maternas preexistentes. Doença pulmonar obstrutiva crônica pode piorar em consequência da compressão torácica promovida pelo crescimento uterino. As mulheres com insuficiência cardíaca podem evoluir para congestão provocada pela sobrecarga de volume.

O plano de seguimento da gestante inclui inicialmente uma abordagem multidisciplinar em ambiente de gravidez de alto risco. A frequência das visitas cresce à medida que a gestação avança. Em cada uma delas é obrigatória a aferição da pressão arterial, pesquisar a presença de edema e valorizar sinais e sintomas que possam estar relacionados com a atividade lúpica. É obrigatório acompanhar a proteinúria, que pode ser o primeiro sinal de uma pré-eclâmpsia ou de atividade de doença. Deve-se

fazer controle laboratorial periódico (hemograma, função hepática, hormônios tireoidianos, frações do complemento e anti-DNAn) (Tabela 30.4).

Os exames ultrassonográficos rotineiros são importantes para estabelecer a idade gestacional, o risco de cromossomopatias, a avaliação da morfologia e do ritmo de crescimento fetal.

A Dopplervelocimetria de artérias uterinas é utilizada como prognosticador de pré-eclâmpsia ou de sofrimento fetal. Recomenda-se sua realização na 26ª semana. Embora com valor preditivo positivo relativamente baixo, índices de resistência elevados e associados à persistência de incisuras (noch) na onda de fluxo identificam grupo de maior risco para pré-eclâmpsia e insuficiência placentária, que se manifesta como CIUR. Diferentemente, o Doppler da artéria umbilical tem uma acurácia maior para avaliação da função placentária. Identifica sinais de gravidade como resistência aumentada, fluxo diastólico ausente ou até o fluxo diastólico reverso que confirmam insuficiência placentária e sofrimento fetal crônico. O Doppler umbilical deve ser realizado a partir da 24ª semana. O Doppler uterino e umbilical tem valor preditivo negativo elevado. Desse modo, a normalidade seriada desses exames está associada com baixa incidência de complicações obstétricas (Tabela 30.5).<sup>19,20</sup>

A realização de ecocardiograma fetal seriado tem indicação nas mães com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La, com a finalidade de detectar bloqueio cardíaco fetal, uma das manifestações do lúpus neonatal.<sup>1,20</sup>

O tratamento dos surtos agudos durante a gravidez – artralgia, artrite, serosite, *rash* cutâneo ou anemia pode ser feito com

**TABELA 30.4** Complicações hipertensivas na gravidez<sup>18</sup>

Nomenclatura	Definição
Pré-eclâmpsia	<p><i>Critérios mínimos</i></p> <p>PA <math>\geq</math> 140/90 mmHg após 20 semanas de gestação</p> <p>Proteinúria <math>\geq</math> 300 mg/24 horas ou 1+ em uma amostra</p> <p>PA retorna aos valores normais 12 semanas do pós-parto</p> <p><i>Diagnóstico provável</i></p> <p>PA <math>\geq</math> 160/110 mmHg</p> <p>Proteinúria 2,0 g/24 horas ou 2+ em uma amostra</p> <p>Creatinina sérica <math>&gt;</math> 1,2 mg/dL (recente)</p> <p>Plaquetas <math>&lt;</math> 100.000/mm<sup>3</sup></p> <p>Hemólise microangiopática (aumento LDH)</p> <p>Elevação de transaminases</p> <p>Cefaleia persistente, distúrbio cerebral ou visual</p> <p>Dor epigástrica persistente</p>
Eclâmpsia	Pré-eclâmpsia associada à convulsão
Superposição de pré-eclâmpsia (em hipertensão crônica)	Início recente de proteinúria $\geq$ 300 mg/24 horas em hipertensa prévia e proteinúria ausente até a 20ª semana. Aumento súbito da proteinúria ou da PA ou queda de plaquetas $<$ 100.000/mm <sup>3</sup> em mulheres com hipertensão e proteinúria antes da 20ª semana de gestação
Síndrome HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
Hipertensão arterial crônica	PA $\geq$ 140/90 mmHg antes da gestação ou diagnosticada antes da 20ª semana de gravidez e não atribuível à doença trofoblástica da gestação ou Hipertensão diagnosticada após a 20ª semana de gravidez e persistente por mais de 12 semanas pós-parto

PA: pressão arterial; LDH: dehidrogenase láctica; HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas.



**TABELA 30.5** Protocolo de acompanhamento da paciente lúpica grávida<sup>1</sup>

Avaliação	Frequência
Revisão clínica	Visita mensal ao reumatologista. Se houver <i>flare</i> , reduzir os intervalos entre as visitas Visita mensal ao obstetra, até a 20ª semana. A partir daí, a cada 2 semanas até a 28ª semana, e então, semanalmente até o parto
Investigação laboratorial	Inicial: hemograma completo, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anticorpos anti-Ro e anti-La, anticorpo anti-DNA, complementos, creatinina, função tireoidiana, função hepática, urina rotina, <i>clearance</i> de creatinina, proteinúria de 24 horas  Mensal ou a cada 2 meses: hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, testes de função hepática, urina rotina e proteinúria, complementos e anti-DNA
Ultrassonografia	Entre 7ª e 13ª semana de idade gestacional Mensalmente a partir da 16ª semana para avaliar anormalidades fetais e monitorizar crescimento Mais frequentemente se for observado pré-eclâmpsia ou restrição de crescimento intrauterino
Doppler de artéria umbilical e fluxometria	Semanalmente, a partir da 26ª semana
Testes de avaliação de vitalidade fetal (biometria e perfil biofísico fetal)	Semanalmente a partir da 26ª semana
Ecocardiograma fetal (para as pacientes com Anti-Ro positivo)	Semanalmente entre 16ª e 26ª semana, e quinzenalmente até o parto

prednisona em doses de até 20 mg/dia. Anti-inflamatórios podem ser usados de modo intermitente, na menor dose possível, no final do primeiro trimestre e durante o segundo trimestre. Sugere-se dar preferência àqueles com meia-vida mais curta. Um episódio de atividade mais grave pode ser tratado com doses altas de corticosteroide oral ou em pulsoterapia endovenosa. Há ainda a possibilidade do uso de azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e/ou imunoglobulina endovenosa. A pulsoterapia com metilprednisolona tem um perfil de segurança diferente do corticosteroide oral. Pode alcançar o feto e causar vasoespasmos, hipertensão súbita com potencial isquemia da placenta.<sup>10,21</sup> Para os casos mais graves, ciclofosfamida poderá ser considerada no segundo e terceiro trimestres.

Geralmente, os critérios para tratamento não diferem daqueles indicados para pacientes não grávidas. O uso de imunossupressores é restrito, e leva em consideração o risco fetal e o benefício materno. A azatioprina é o imunossupressor mais seguro para uso na gravidez.<sup>22</sup> Tem indicação para os quadros de atividade mais grave e acometimento de órgão importante. Anemia (hemoglobina < 8,0 g/dL), febre (persistente > 38,5°C) e hipoalbuminemia (albumina < 3,0 g/dL) merecem tratamento mais incisivo na paciente grávida do que na não grávida porque essas anormalidades vão interferir no crescimento fetal.

Estima-se um aumento de 2 a 4 vezes no número de cesarianas nas mulheres com lúpus em comparação com a população grávida normal, especialmente naquelas que fazem uso de altas doses de corticosteroide, com hipertensão arterial preexistente ou sinais de insuficiência renal. O risco de sepse também é aumentado, considerando tratar-se de um distúrbio autoimune, geralmente associado ao uso de medicamento imunossupressor. Complicações hematológicas e distúrbios hemorrágicos, hemorragia pós-parto, sangramento anteparto, anemia no parto

e trombocitopenia, tromboembolismo e acidente vascular cerebral são mais frequentes nessas mulheres.<sup>10</sup>

O cuidado com a gestante lúpica se estende até o período pós-parto, pelo menos no transcurso das quatro semanas seguintes, quando ainda podem ocorrer trombose e surto de atividade da doença.

Todas as pacientes com LES, especialmente aquelas recebendo corticosteroide e heparina, devem receber suplementação de cálcio e de vitamina D até o final da lactação.

A atividade do LES por si só não indica a interrupção da gravidez. As complicações maternas que vão definir o término da gestação, apesar da imaturidade fetal, estão mais fortemente relacionadas às complicações da gravidez do que à atividade lúpica: pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP e trombocitopenia isolada grave. A gravidez pode continuar diante de insuficiência renal grave (inclusive sob diálise), trombocitopenia leve ou tratada e doença neurológica materna, embora o prognóstico dessas gestações não seja bom.

O uso de anticoncepcionais pode ser admitido para aquelas com doença inativa ou estabilizada como leve ou moderada, sem história prévia de tromboembolismo venoso ou arterial, sem diagnóstico de síndrome antifosfolípide, as não fumantes e as normotensas. Para contraceptivos combinados usar doses mínimas de etinilestradiol (< 35 µg) e evitar pílulas de terceira geração contendo desogestrel ou gestodene, que aumentam o risco de tromboembolismo venoso. Deve-se considerar a possibilidade de contraceptivo contendo apenas progestínicos.

A presença de hipertensão pulmonar sintomática é considerada contraindicação absoluta à gravidez. O índice de mortalidade materno fetal é ainda bastante elevado nesses casos. Deve-se, ainda, avaliar a contraindicação da gravidez quando há doença pulmonar restritiva grave, doença cardíaca grave, história prévia de pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP<sup>1,10</sup> (Tabela 30.6).



**TABELA 30.6** Situações de risco para a gravidez em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico<sup>10</sup>

<b>Hipertensão pulmonar grave:</b> PSAP estimada em > 50 mmHg ou sintomática
<b>Insuficiência cardíaca</b>
<b>Doença pulmonar obstrutiva grave</b>
<b>Insuficiência renal crônica moderada ou grave:</b> <i>clearance</i> de creatinina < 50 mL/min
<b>Atividade da doença nos últimos 6 meses</b>
<b>História prévia de pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP, apesar da terapia com aspirina e heparina</b>

PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas.

## LÚPUS NEONATAL

Lúpus neonatal (LNN) é uma doença do feto e do neonato considerada como modelo de autoimunidade adquirida passivamente, na qual alterações maternas produzem anticorpos contra ribonucleoproteínas SSA/Ro e SSB/La, que cruzam a barreira placentária e podem provocar alguma lesão fetal. Manifestações cardíacas, cutâneas e hematológicas são as formas mais frequentes de apresentação desta síndrome e podem ocorrer juntas ou isoladamente. São descritas também alterações hepáticas e neurológicas.<sup>23</sup> A denominação de lúpus neonatal se baseia na semelhança das lesões cutâneas nos neonatos com aquelas observadas em pacientes com lúpus cutâneo subagudo. Estima-se que a incidência de LNN seja de 1:12.500 nascidos vivos na população de mulheres com anticorpos anti-Ro.

O LNN é responsável por aproximadamente 80% de todos os casos de bloqueio cardíaco congênito (BCC), cuja incidência é de 1:20.000 dos nascidos vivos (0,005%). Todavia, em filhos de pacientes com LES, varia de 0,6% a 2,7%, e, se estas têm anticorpos anti-Ro/SS-A, está entre 1,5% a 25%, em média em torno de 7,2%. Entre as mães que têm filhos com bloqueio atrioventricular (BAV), 33%-50% são assintomáticas no momento do diagnóstico do LNN. Parte dessas mães, porém, pode apresentar algum diagnóstico de doença autoimune: síndrome de Sjögren (20%), LES (18%), síndrome de superposição LES/Sjögren (7%), doença indiferenciada do tecido conjuntivo (18%) e artrite reumatoide associada à síndrome de Sjögren secundária em menos de 1% dos casos. Eventualmente, as manifestações da doença materna vão surgir tardiamente.<sup>24</sup>

As alterações hematológicas no recém-nascido (anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia) são de caráter transitório e, quase sempre, benignas. Regridem em alguns meses, mesmo sem tratamento. A dermatite, presente em cerca de 34% dos neonatos, tem também características benignas. Surge poucas semanas após o parto, geralmente coincidindo com o início da exposição solar, mas pode estar presente ao nascimento, como um *rash* eritematodescamativo semelhante à lesão de lúpus cutâneo subagudo. Acomete face e couro cabeludo, mas pode se estender por todo o corpo. Desaparece até o final do primeiro ano de vida, espontaneamente, com o *clearance* dos

anticorpos maternos, ou com uso de corticosteroide tópico, sem deixar cicatrizes. Por apresentarem fotossensibilidade devem ser protegidas da exposição à luz ultravioleta. Alterações histopatológicas mostram lesões vacuolares na superfície dermoepidérmica e nas estruturas anexiais. Alguns bebês apresentam uma lesão urticariforme com infiltrado linfocítico perivascular superficial e profundo e perianexiais.<sup>23,25</sup>

Doença hepatobiliar, geralmente associada a alterações cutâneas ou cardíacas, está presente em até 10% das crianças com LNN. Manifesta-se com insuficiência hepática intraútero ou imediatamente após o parto. Colestase com hiperbilirrubinemia conjugada, alterações das transaminases, discretas e transitórias, e hepatoesplenomegalia leve podem surgir algumas semanas até meses após o parto.

Alterações neurológicas são descritas no LNN, mas a associação com a presença dos anticorpos anti-Ro e anti-La é incerta. Apresentam-se com hidrocefalia, macrocefalia e disfunção neuropsiquiátrica.<sup>26,27</sup>

Cerca de 2%-5% das pacientes com anticorpos anti-Ro geram filhos com bloqueio cardíaco congênito (BCC), independente de terem uma doença reumática ou serem assintomáticas. Naquelas mulheres que tiveram filhos com BCC ou com a dermatite isolada, este risco aumenta em até cinco vezes em uma gravidez subsequente. A patogenia envolve um anticorpo do tipo IgG que pode ser encontrado no tecido de condução cardíaca. Esses anticorpos podem reagir também contra o músculo cardíaco, provocando uma miocardite. Os anticorpos maternos inibem o *clearance* celular, promovem um acúmulo de células apoptóticas, desencadeando um processo inflamatório local com subsequente lesão cicatricial. A fibrose do nó atrioventricular (AV) é a manifestação clínica mais evidente, mas outras alterações no sistema de condução, ou fora dele, têm sido identificadas.<sup>28</sup>

Recente estudo realizou autópsia em 18 bebês, de 17 gestações de mães com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La.<sup>29</sup> A principal alteração encontrada nas autópsias foi lesão do nó AV, incluindo calcificação e depósito de colágeno. A doença pode se estender a outras áreas do sistema de condução, como nó sinoatrial (SA) e feixe de His. As descrições de lesões valvares são raras. Foi observado dano no aparato valvar e subvalvar, com fibrose e calcificação dos músculos papilares, estenoses ou insuficiências valvares. Miocardiopatia foi evidente em grande número dos casos e nem sempre estava associada com distúrbio de condução. Observou-se um infiltrado inflamatório mononuclear no endocárdio, miocárdio e pericárdio.<sup>30</sup> Muitas dessas alterações histológicas são consistentes com o quadro de fibroelastose endocárdica, que já foi descrita anteriormente como parte do espectro do LNN, mesmo na ausência de defeito de condução.<sup>31,32</sup>

Os dados não sustentam a hipótese de que a lesão segue uma ordem de progressão ao longo do tempo, que se iniciaria com o bloqueio de 1º grau, seguindo para o bloqueio avançado, miocardiopatia e culminando na fibroelastose. O processo inflamatório pode evoluir rapidamente para o bloqueio atrioventricular total (BAVT) sem necessariamente se apresentar com bloqueio atrioventricular (BAV) incompleto.<sup>33</sup> As evidências vêm mostrando que a fibrose do nó AV e o BAVT são apenas a ponta do *iceberg*.

O BAVT se desenvolve no segundo trimestre da gravidez, traduz-se semiologicamente por bradicardia estável que pode



ser detectada por métodos não invasivos: ultrassom, Doppler, ecocardiograma, cardiotocografia. Aproximadamente 10%-30% dos bebês com BAVT morrem antes do nascimento ou durante o trabalho de parto e, do restante, a maioria vai requerer marca-passo. O risco da recorrência de BAV em uma gravidez subsequente é de 12%-16%.<sup>10,33</sup>

Está claro que os anticorpos maternos são necessários para o desenvolvimento da doença fetal, mas não o suficiente para promover isoladamente a lesão cardíaca. Há fatores genéticos, maternos e fetais que contribuem para o desenvolvimento do LNN.

Mães com anticorpos anti-Ro e/ou anti-La positivos devem fazer ecocardiograma fetal seriado, principalmente entre a 16ª e 26ª semanas de gestação, a fim de detectar o BCC. Nesse período, o exame deverá ser feito em intervalo semanal e depois quinzenal até 32ª semana (Tabela 30.4). O objetivo do ecocardiograma seriado é detectar o mais precocemente possível as anormalidades fetais como contrações atriais prematuras, regurgitação tricúspide moderada/grave ou derrame pericárdico, que podem preceder o BAVT.<sup>24</sup> Entretanto, Llanos<sup>29</sup> mostra que o ecocardiograma fetal pode ser normal mesmo na presença de doença valvular ou bloqueio cardíaco.<sup>30-33</sup>

Há poucas evidências de que o BAVT pode ser prevenido pelo uso materno de corticosteroides fluorados que atravessam a barreira placentária (dexametasona e betametasona). A abordagem terapêutica, usando dexametasona na mãe, não se mostrou eficaz para reverter o BAVT, e há inconsistências sobre a reversão do bloqueio incompleto. Apesar de controverso, há quem considere que a inflamação do nó AV não evolui subitamente para o BAVT, mas representa uma condição que pode progredir para o bloqueio de 1º ou 2º grau, e daí para o BAVT. Desse modo, sugere-se o tratamento transplacentário com esteroides ou  $\beta$  estimulantes na intenção de reduzir a miocardite e aumentar o ritmo ventricular, o que parece ter contribuído para melhorar o resultado fetal da lesão cardíaca no LNN.<sup>34</sup> Esse tratamento deve ser restrito aos fetos com BAV progressivo ou com fibroelastose e/ou com serosite.<sup>33</sup>

O corticosteroide fluorado melhora a serosite (derrame pleural, pericárdico e ascite), diminuindo o risco e a evolução para hidropsia fetal.<sup>10,19,24</sup> Sugere-se a prescrição de dexametasona na dose mínima de 4 mg/dia ou betametasona na dose de 3 mg/dia. Inicia-se o mais precocemente possível, tão logo seja identificado o BCC, e é mantido por toda a gravidez. Deve ser descontinuado se houver BAVT sem sinais de miocardite. Os efeitos colaterais dos corticosteroides sobre o feto incluem restrição do crescimento e oligo-hidrânio, que pode ser parcialmente evitado com a redução da dose de dexametasona de 4 para 2 mg/dia após duas a quatro semanas de tratamento. Bradicardia fetal pode ocorrer em decorrência do uso prolongado dos corticosteroides pela mãe.<sup>34</sup>

O uso de imunoglobulina endovenosa ou plasmaférese não melhora o prognóstico fetal.<sup>23,35,36</sup> A hidroxicloroquina pode proteger o feto de formas cardíacas do LNN.<sup>75</sup> Izmirly *et al.*<sup>38</sup> realizaram um estudo controlado, no qual mostraram que a exposição materna à hidroxicloroquina durante a gravidez pode reduzir o risco do LNN cardíaco. Sugere-se o uso de hidroxicloroquina para as gestantes que tiveram um filho com alterações cardíacas do LNN e para aquelas com anti-Ro presente,

independentemente do estado de saúde materna. Deve ser iniciado entre a 6ª e 10ª semana de gravidez para aquelas que ainda não estiverem fazendo uso do medicamento, e mantido por toda a gravidez.<sup>23</sup>

A administração de prednisona à mãe com anti-Ro e/ou anti-La no início da gravidez não previne o desenvolvimento do bloqueio cardíaco e não há justificativa para qualquer tipo de terapia profilática.<sup>19,38,39</sup>

As mães com anticorpos anti-Ro/anti-La positivos podem amamentar, pois a passagem para o leite materno é insignificante e sem expressão clínica.

## SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma causa tratável de perda gestacional (fetal, no período embrionário ou pré-embrionário), relacionada à presença de anticorpos antifosfolípidos. O termo antifosfolípide reúne um grupo heterogêneo de anticorpos detectados como lúpus anticoagulante, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína-1. São uma família de autoanticorpos dirigidos contra complexos de fosfolípidos combinados com proteínas plasmáticas, mas seu alvo principal são as proteínas catiônicas intravasculares, com quem vão reagir de modo isolado ou formando imunocomplexos com fosfolípidos aniônicos.<sup>10</sup> O mecanismo patogênico se inicia com a ativação da cadeia de complementos na placenta, que interage com proteinases. Os neutrófilos são ativados, culminando em um processo inflamatório local.

A SAF está relacionada com trombose venosa ou arterial recorrente, perdas fetais, trombocitopenia, anemia hemolítica e lesões cutâneas como o livedo reticular. Na gravidez, os anticorpos antifosfolípidos estão associados com abortamento recorrente, pré-eclâmpsia grave, CIUR, sofrimento fetal, morte fetal intrauterina, síndrome HELLP e parto prematuro.<sup>40</sup> O diagnóstico é definido pela presença de pelo menos um dos anticorpos, anticardiolipina (aCL) isotipo IgG e/ou IgM, anti- $\beta$ 2-glicoproteína-1 (anti- $\beta$ 2GP1) isotipo IgG e/ou IgM e anticoagulante lúpico (LA); confirmados em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de 12 semanas, na presença de pelo menos 1 critério clínico, trombose vascular ou morbidade gestacional.<sup>41,42</sup>

As complicações da gravidez na SAF são causadas por insuficiência uteroplacentária, resultado de trombose placentária múltipla, infartos, vasculopatia de arteríolas espiraladas, induzidas pelos anticorpos antifosfolípidos e podem ocorrer mesmo em estágio precoce da gravidez. O risco de perdas fetais em gestações que sucedem uma perda anterior aumenta em 5 a 20 vezes. A pré-eclâmpsia nas pacientes com SAF primária ou secundária surge de modo súbito, precoce e grave. Enquanto a perda gestacional ao final da gravidez é mais característica da SAF, a perda fetal no primeiro trimestre é mais frequente. O risco de abortamento não está significativamente associado ao risco de trombose, mas a história de doença vascular constitui um fator de risco para perdas gestacionais subsequentes.<sup>43-45</sup>

Os anticorpos antifosfolípidos podem interferir na fase de implantação do ovo, desencadeando perdas no período pré-embrionário. Parece haver associação entre esses anticorpos e



infertilidade, interferindo inclusive no sucesso da fertilização *in vitro*.<sup>43-45</sup>

A prevalência da SAF na população geral é estimada em 0,5%. Os anticorpos antifosfolípides podem ser detectados em 1%-7,5% de mulheres saudáveis em idade reprodutiva. Cerca de 40% das mulheres com diagnóstico de LES têm anticorpos antifosfolípides, e estima-se que menos de 40% desse grupo vai desenvolver fenômeno trombótico.<sup>46,47</sup> As grávidas com diagnóstico de SAF têm idade maior do que a população geral.

Há três tipos de interrupção da gravidez definidos como critério clínico de SAF:

1. Uma ou mais perdas inexplicáveis de feto morfolologicamente normal com 10 semanas ou mais de gestação.
2. Um ou mais partos prematuros abaixo de 24 semanas, em consequência de pré-eclâmpsia grave ou insuficiência uteroplacentária.
3. Três ou mais abortos espontâneos abaixo de 10 semanas de gestação, excluídas causas anatômicas, hormonais ou cromossômicas.

A presença dos anticorpos antifosfolípides parece ser necessária, mas não suficiente para a produção do trombo. Sua função trombogênica envolve interação com células que participam da regulação da homeostase. Estimulam a agregação plaquetária, ativam as células do endotélio, os mecanismos de coagulação e as vias fibrinolíticas. Exercem um efeito local no trofoblasto e nas células vilosas, onde são capazes de romper a ligação da anexina V, reduzindo sua produção e função anticoagulante protetora. Esses anticorpos podem interferir com a produção de prostaglandinas e com sua liberação na parede dos vasos, onde estimulam a produção de substâncias pró-coagulantes. O anticorpo aCL, *in vitro*, prolonga a etapa da coagulação dependente de fosfolípidos, competindo com os fatores da coagulação que se ligam ao fosfolípide: proteína C, proteína S, protrombina e anexina V.<sup>48</sup>

A proteína  $\beta 2\text{GP1}$  é um potente anticoagulante natural. É expressa no trofoblasto, a partir da 7ª semana de gestação. Está presente na membrana placentária, onde vai modular diversas ações celulares. A ligação dessa proteína aos autoanticorpos específicos (anti- $\beta 2\text{GP1}$ ) interfere nessa regulação e ativa a cascata do complemento, promovendo um estado de inflamação aguda nas células decíduais. A ativação da cadeia de complemento é uma etapa necessária e parece ter papel importante no mecanismo patogênico da perda gestacional. Modulam a função de células pró-coagulantes e células trofoblásticas ou decíduais, com envolvimento direto na produção de trombose. Promovem ativação de células endoteliais, iniciando um processo inflamatório local, com consequente lesão tecidual. Interferem na proliferação e implantação do trofoblasto.<sup>40</sup> Associação com hipocomplementemia tem sido relacionada com pior prognóstico gestacional.<sup>10,48-50</sup>

Três são os isotipos da aCL: IgG, IgM e IgA. Baixos títulos de anticorpos aCL não aumentam o risco de eventos quando comparados com testes negativos. Por outro lado, a presença do anticorpo do isotipo IgG, em títulos médios a altos, ou a presença do LA está associada a um elevado risco de trombose e perdas fetais. Em alguns estudos, os anticorpos aCL do isotipo IgM se correlacionam com anemia hemolítica. De modo isolado, a presença do anticorpo LA é considerada melhor prognosticador de complicações gestacionais do que a aCL. A positividade

para os três anticorpos tem associação com maior risco gestacional. O anticorpo anti- $\beta 2\text{GP1}$  tem valor preditivo positivo, especialmente para a ocorrência de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia. Os níveis de anticorpos podem flutuar, apresentando variações espontâneas entre períodos grávidos e não grávidos, e durante uma mesma gravidez.<sup>19,46,47,51</sup>

## FISIOPATOLOGIA DA PLACENTA

Não há um quadro histopatológico específico e patognomônico de SAF. Há situações, apesar da presença de anticorpos antifosfolípides, em que não se observa trombose na placenta e nem na decídua, mas apenas sinais inflamatórios, sugerindo que a trombose placentária isolada não é suficiente para explicar completamente o mecanismo de perda fetal.<sup>48</sup>

O endotélio e a membrana basal do trofoblasto são alvos importantes dos anticorpos antifosfolípides. Ligam-se diretamente às células endoteliais do endométrio. Interferem no crescimento e na diferenciação do trofoblasto, promovem uma invasão trofoblástica inadequada e inibem a placentação fisiológica. Reduzem o número e comprimento dos capilares formados, interferindo negativamente no território venoso e arterial. As artérias da decídua apresentam diâmetro reduzido com espessamento da íntima, necrose fibrinoide, infiltrado mononuclear e trombose intraluminal. É uma vasculopatia que envolve os ramos terminais das arteríolas espiraladas que nutrem o espaço intervilloso da placenta. Há restrição ao fluxo sanguíneo materno para o espaço intervilloso limitando a troca gasosa e de nutrientes entre os compartimentos materno e fetal. A consequência é a insuficiência uteroplacentária, que vai se apresentar com CIUR, oligo-hidrânio e sinais de hipóxia fetal. Não há evidência de trombose intravascular no feto.<sup>48,49</sup>

São fatores de pior prognóstico gestacional na SAF: associação com outra doença autoimune (em especial LES), história prévia de trombose e morbidade gestacional, positividade para os três anticorpos antifosfolípides (aCL, LA, anti- $\beta 2\text{GP1}$ ) e a queda dos níveis séricos de complementos.<sup>19,44,48,50</sup> Fatores que aumentam o risco de trombose: idade materna > 35 anos, obesidade, tabagismo, multiparidade, gestação múltipla, presença de grandes veias varicosas e trombofilias associadas.

O acompanhamento das gestantes com SAF inclui estudo ultrassonográfico e Dopplervelocimetria a cada 3-4 semanas, iniciando entre a 18ª e 20ª semana da gravidez, com objetivo de avaliar bem-estar e ritmo de crescimento fetal, e o volume do líquido amniótico. Todas as pacientes devem ser submetidas ao exame de ultrassonografia em torno da semana 30-32, para avaliar o crescimento fetal.<sup>52</sup>

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O objetivo do tratamento durante a gravidez é reduzir ou eliminar o risco de fenômeno tromboembólico, melhorar o fluxo placentário e o resultado gestacional para mãe e feto. O aconselhamento do casal com relação a riscos clínicos e obstétricos é importante, informando que o tratamento adequado da SAF durante a gravidez pode melhorar de forma significativa a evolução tanto para a mãe quanto para o feto. O risco de perda fetal em pacientes com SAF não tratadas durante a gravidez pode chegar a 80% (Tabela 30.7).



- **Mulheres com antecedentes de abortamento de repetição no primeiro trimestre:** indica-se o ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia isoladamente para as pacientes que não preenham estritamente o critério de abortamento de repetição (três ou mais perdas consecutivas de 1<sup>a</sup> trimestre). Se a gestante apresentar antecedentes de abortamento mesmo em uso de AAS em baixa dose, indica-se o uso de AAS associado à heparina. Sugere-se heparina não fracionada na dose de 5.000 UI, por via subcutânea, a cada 12 horas, diariamente, a partir do teste de gravidez positivo, até pelo menos o final do primeiro trimestre. Pode-se substituir a heparina não fracionada por heparina de baixo peso molecular (HBPM): enoxaparina 1 a 1,5 mg/kg/dia ou dalteparina 5.000 UI dia, duplicando esta dose após a 16<sup>a</sup> semana. Há redução do risco de novo evento tromboembólico em até 100%.<sup>42,52-55</sup>
- **Mulheres com anticorpo positivo, antecedentes de perda fetal de segundo ou terceiro trimestre ou gestações com evolução adversa (prematuridade fetal  $\leq$  34 semanas por pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia, crescimento intrauterino restrito ou ruptura prematura de membrana):** indica-se AAS 100 mg/dia associado à heparina (5.000 UI da heparina não fracionada, subcutânea, a cada 12 horas ou HBPM enoxaparina 1 mg/kg/dia ou dalteparina 5.000 UI dia, duplicando esta dose após a 16<sup>a</sup> semana), durante todo o período gestacional.<sup>42</sup>
- **Mulheres com antecedentes de tromboembolismos e anticorpo positivo:** para todas as gestantes com antecedentes prévios de fenômenos tromboembólicos indica-se o uso de AAS 100 mg/dia e heparina (5.000 UI de heparina não fracionada, subcutânea, a cada 12 horas ou HBPM enoxaparina 1 mg/kg/dia ou dalteparina 5.000 UI dia, duplicando essa dose após a 16<sup>a</sup> semana) até o parto. As mulheres com acidente vascular cerebral prévio e que apresentem sinais ou sintomas durante o período de uso de heparina devem receber dose dobrada.<sup>1,54</sup>
- **Mulheres assintomáticas com anticorpos antifosfolípidos circulantes:** para aquelas que nunca apresentaram evento

trombótico, primíparas ou com um aborto espontâneo prévio, não há indicação para anticoagulação. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>50</sup> recomendam que não deve haver tratamento farmacológico. O uso de AAS em baixa dose para essas pacientes não interfere no risco de tromboembolismo.<sup>50,55</sup> Hidroxicloroquina pode ser recomendada. Tem efeito na redução de eventos trombóticos e nos níveis de colesterol LDL.<sup>52</sup> Ressalta-se que anticorpos aCL positivos em baixos títulos podem ser encontrados em cerca de 7,5% da população normal, e tal achado não está associado necessariamente a efeitos deletérios maternos ou fetais.

- **Prevenção primária do 1º evento trombótico:** mulheres com SAF obstétrica isolada ou portadoras de anticorpo antifosfolípide e assintomáticas, devem ser protegidas contra o primeiro evento trombótico. O puerpério é uma época de risco aumentado, deste modo, heparina em dose profilática é recomendada por 6 semanas após o parto. Além disso, as mulheres devem ser investigadas sobre fatores de risco associados – hipertensão, dislipidemia, diabetes, tabagismo, sedentarismo e uso de contraceptivos contendo estrogênio.<sup>10,56</sup>

Apesar do tratamento instituído durante a gravidez, 20% das gestações de mulheres com SAF definida evoluem com desfecho desfavorável. O tratamento dos casos refratários não é padronizado. Pode-se considerar aumentar a dose do anticoagulante ou associar imunomoduladores (corticosteroide, hidroxicloroquina, imunoglobulina endovenosa, plasmaférese). Qualquer opção de tratamento deve ser feita sempre associada à terapia antiagregante e anticoagulante.<sup>10,52</sup>

A heparina tem propriedades anti-inflamatórias e imunomediadoras. No leito placentário, estimula a invasão trofoblástica e é capaz de bloquear a ativação da cadeia de complemento na mesma medida em que inibe a coagulação. Em modelo animal, a heparina é capaz de competir com a  $\beta$ 2-GP1 ligando-se ao trofoblasto e reduzindo a ativação de complemento. Aspirina em baixa dose parece inibir a ativação das células endoteliais e aumentar a produção de interleucina 3 (IL-3) pelos leucócitos,

**TABELA 30.7** Sugestões terapêuticas para grávidas com anticorpos antifosfolípidos<sup>42</sup>

Características da paciente	Presença de anticorpos	Tratamento Indicado
Mulheres com antecedentes de abortamento de repetição no 1º trimestre	Negativos	AAS 100 mg/dia Se houver história de abortamento mesmo em uso de AAS, recomenda-se associar heparina
Mulheres com antecedentes de perda fetal de 2º ou 3º trimestre, ou gestações de evolução adversa (prematuridade, pré-eclâmpsia, CIUR, rotura prematura de membranas)	Positivos	AAS 100 mg/dia + heparina
Mulheres com antecedentes de tromboembolismo	Positivos	AAS 100 mg/dia + heparina Para aquelas com AVC prévio e que apresentam sinais ou sintomas em uso de AAS e heparina, considerar dobrar a dose da heparina
Assintomáticas	Positivos	Não deve haver tratamento farmacológico, embora se possa usar hidroxicloroquina
Prevenção primária do 1º evento trombótico	Positivos	Heparina em dose profilática nas 6 semanas pós-parto Avaliar fatores de risco associados

AAS: ácido acetilsalicílico; CIUR: crescimento intrauterino restrito; AVC: acidente vascular cerebral.



estimulando o crescimento normal do trofoblasto e prevenindo a perda gestacional.<sup>46,57</sup>

Em substituição à heparina não fracionada pode-se usar heparina de baixo peso molecular com vantagens sobre a primeira: menor risco de sangramento epidural durante o procedimento anestésico, menor perda de massa óssea e menos trombocitopenia. As mulheres que por algum motivo estiverem em uso de varfarina devem ter essa medicação substituída pela heparina até o parto, para depois retornarem à sua medicação habitual. O varfarina é medicamento teratogênico e apenas em situações especiais, com o consentimento da família, considerando-se os riscos, poderá ser utilizada entre a 12ª e 34ª semana da gravidez.

Novos agentes anticoagulantes (rivaroxabana e dabigatrana) ainda não possuem estudos conclusivos em pacientes com SAF, e não têm recomendação para uso durante a gravidez.

No período pós-parto é prudente manter a anticoagulação por 6 a 12 semanas. A conversão da heparina para varfarina pode ser feita uma a duas semanas após o parto. O aleitamento é permitido durante o uso de AAS, heparina ou varfarina.<sup>22</sup> Contraceptivos com estrógenos são contraindicados nas pacientes com diagnóstico de SAF.<sup>22,52</sup>

Sobre o uso de anestesia peridural nas pacientes que usam HBPM, considera-se que as pacientes com doses profiláticas podem se submeter ao procedimento 12 horas após a última dose. Para aquelas em uso de dose plena do anticoagulante, o procedimento está autorizado 24 horas após a última dose. O tratamento não deve ser reiniciado antes de passadas 4 horas da retirada do cateter epidural. O uso de antiagregante plaquetário não é contraindicado na anestesia.<sup>19,58,59</sup>

## ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória que se apresenta com dor, edema e rigidez das articulações sinoviais, geralmente de modo simétrico. Qualquer articulação pode ser comprometida. Vem associada a desânimo e queda do estado geral. Manifestações extra-articulares pioram o prognóstico da doença: nódulos subcutâneos, serosite, doença intersticial pulmonar, vasculite e comprometimento ocular.

Durante a gravidez, em torno de 75% das mulheres com AR apresentam melhora da atividade inflamatória, podendo alcançar a remissão em 25% delas. Há possibilidade de reativação no período pós-parto.<sup>40,60</sup> Um grande estudo prospectivo foi desenvolvido com a intenção de avaliar a atividade clínica e laboratorial da doença durante a gravidez.<sup>60</sup> Para a avaliação clínica, foi utilizado um instrumento validado para medida de atividade inflamatória da AR – DAS 28 (*Disease Activity Index*).<sup>61</sup> De acordo com esse índice, 27% das mulheres estavam em remissão no 3º trimestre. Os índices de atividade diminuíram durante a gravidez e aumentaram no período pós-parto. Cerca de 50% das pacientes que demonstravam atividade moderada da doença no 1º trimestre evoluíram com melhora dos escores durante a gravidez. A ativação da doença foi observada em 39% das pacientes no período de seis semanas após o parto, chegando a 53% após 12 semanas. Observou-se que a presença do fator reumatoide, do anticorpo anticitrulinado (antiCCP) ou de erosões ósseas não estão relacionados com os índices de melhora durante a gravidez ou com os índices de atividade no período pós-parto. As mulheres com baixa atividade de doença antes da

gravidez se mantiveram estáveis durante a gestação, evoluindo sem complicações obstétricas. As que engravidaram com a doença em atividade moderada ou elevada apresentaram melhora mais evidente no curso da gravidez.<sup>60,62,63</sup>

O mecanismo exato de melhora da AR durante a gravidez é desconhecido, mas certamente é multifatorial, envolvendo variações hormonais e imunológicas. Pode estar relacionado ao aumento da concentração sérica de estradiol, 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona e de 11-desoxicortisol, que apresentam efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores.<sup>8,60,62-64</sup> A supressão do sistema imune materno pelo antígeno de histocompatibilidade HLA, a elevação dos níveis de  $\alpha$ 2-glicoproteína e o aumento na glicosilação da IgG também foram relacionados à melhora da doença. Por último, tem-se especulado que o desvio da maturação das células Th1 e Th2, com preponderância das células Th2, tem papel importante nesta melhora.<sup>60,62</sup>

A maioria das publicações não evidencia alterações da morbidade e da mortalidade fetal relacionadas com a AR, entretanto, as gestantes com a doença em maior atividade estão sujeitas a ter crianças com baixo peso e de evoluírem para parto prematuro.<sup>63</sup> O feto de mãe com AR corre menos riscos do que o de mães lúpicas, exceto nos casos em que a mãe apresenta o anticorpo anti-Ro e/ou anti-La, que predispõe ao risco de desenvolvimento da síndrome do lúpus neonatal. O risco de fenômenos tromboembólicos é pequeno, considerando-se que é rara a associação com anticorpos antifosfolípidos.

A artrite reumatoide não interfere na fertilidade e não aumenta a incidência de abortamento ou de parto prematuro. Pacientes que apresentam comprometimento da coluna cervical podem apresentar risco de luxação atlas-axis no momento da intubação, se for realizada anestesia geral.<sup>60,64</sup>

## ESCLEROSE SISTÊMICA

Doença do tecido conjuntivo, de causa desconhecida, que acomete pele, articulações, trato gastrointestinal, rins e pulmões.

Não se observam alterações da fertilidade dessas pacientes quando comparadas à população geral. A gravidez de uma mulher com esclerose sistêmica (ES), de forma geral, deve ser considerada de alto risco, em especial pela ocorrência mais frequente de nascimentos prematuros.

Antes de permitir a concepção, deve-se efetuar uma ampla investigação dos órgãos potencialmente envolvidos pela doença, dos anticorpos maternos circulantes, além de análise criteriosa dos medicamentos que estão sendo usados. As pacientes cuja doença tem menos de 4 anos de duração, com envolvimento cutâneo difuso e anticorpos circulantes anti-topoisomerase, têm maior risco de ter doença mais ativa e agressiva, e, conseqüentemente, maiores complicações na gravidez do que aquelas com doença de longa duração, forma cutânea limitada e anticorpos circulantes anticentrômero. Pacientes com cardiomiopatia grave, doença pulmonar restritiva, insuficiência renal ou síndrome de má absorção intestinal têm pior prognóstico e devem ser desencorajadas a engravidar.

A evolução do acometimento cutâneo não muda com a gravidez. O fenômeno de Raynaud pode melhorar pelo aumento fisiológico do débito cardíaco, enquanto a artralgia e os sintomas decorrentes do refluxo gastroesofágico tendem a piorar. Vômitos recorrentes podem causar úlceras de Mallory-Weiss



quando há esofagite com fibrose. O rápido tratamento dessa condição é importante para prevenir sangramentos que podem levar ao óbito. Espirometria tende a se manter estável.

As crises renais são uma complicação séria da ES, podendo provocar o óbito materno. Felizmente, não é habitual observá-las durante a gravidez. Essa complicação ocorre mais em pacientes com quadro cutâneo difuso, anticorpos antitopoisomerase e anti-RNA-polimerase III, em uso de doses elevadas de corticosteroide.<sup>22,65-67</sup> Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com pré-eclâmpsia, apesar de não ser frequente na ES, mas que pode surgir na gestação de modo abrupto e com gravidade variável. A crise renal se caracteriza pelo surgimento abrupto de hipertensão arterial grave, proteinúria e aumento da creatinina sérica, ocorrendo por volta do 3º trimestre da gravidez. A medida da atividade da renina plasmática é uma das melhores maneiras de diferenciar a pré-eclâmpsia da crise renal. Geralmente aumentada na ES, deve estar normal ou reduzida na pré-eclâmpsia primária. Por este motivo, deve haver, desde o início do pré-natal, um monitoramento da pressão arterial, exames do *clearance* de creatinina, rotina de urina e proteinúria de 24 horas.<sup>22,65</sup>

Para o tratamento do refluxo gastroesofágico estão indicadas as medidas posturais, dietéticas e inibidores da bomba de prótons. Para o tratamento do fenômeno de Raynaud e hipertensão pulmonar o uso de nifedipina é seguro durante a gravidez.

Nos casos de crise renal com risco de vida para a mãe, os inibidores de enzima conversora da angiotensina, apesar do risco de teratogenicidade, são os medicamentos indicados.<sup>8</sup>

As alterações cutâneas de fibrose e vasoconstrição vão dificultar o manejo da paciente grávida e também do feto. Pode ocorrer redução da expansão da parede abdominal e da pelve, dificuldades de palpação abdominal, do acesso venoso e da aferição de pressão arterial. A atrofia do aparelho genital pode resultar em constrição vaginal, dificultando o parto normal.<sup>65,68</sup>

A anestesia peridural é preferível à geral, sobretudo naquelas pacientes com déficit na reserva cardíaca, pulmonar e renal. Há ainda a dificuldade de intubação (pela microstomia), bem como o risco de aspiração (pela dismotilidade esofágica).

## SÍNDROME DE SJÖGREN

Não são comuns na literatura os relatos dos efeitos da gravidez sobre a síndrome de Sjögren (SS) e vice-versa. De modo geral, a doença não afeta a capacidade dessas mulheres de terem filhos saudáveis, uma vez que a fertilidade e o transcurso da gravidez não diferem daqueles das mulheres normais. A secura vaginal aumenta o índice de infecções e provoca dispareunia. As mulheres grávidas que têm anticorpos circulantes anti-Ro e/ou anti-La, independentemente de suas características clínicas, apresentam risco aumentado de gerar crianças com manifestações de LNN. Seu acompanhamento segue a orientação dada ao seguimento da gestação no item “Lúpus neonatal”.<sup>69,70</sup>

## DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

Existem poucas informações na literatura sobre o comportamento dessas síndromes durante a gravidez. A prematuridade

e a morte fetal são mais frequentes do que na população geral (50% de prematuridade e 55% de perda fetal). As pacientes com doença em remissão que requerem terapêutica mínima, assim como aquelas que obedecem a um rigoroso acompanhamento pré-natal, têm maior chance de uma gestação sem intercorrências. Aparentemente, não ocorre transferência de autoanticorpos maternos para o feto, e alterações neonatais em filhos nascidos de mães com dermatopolimiosite não são relatadas.

No caso de gravidez em paciente com doença ativa, indica-se o corticosteroide, preferencialmente a prednisona ou prednisolona, para controle da atividade inflamatória. Os anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitados. Se houver necessidade de uma imunossupressão mais efetiva, está autorizado o uso de azatioprina ou ciclosporina.<sup>71</sup>

## VASCULITES

Até recentemente, o prognóstico das várias formas de vasculites primárias era sombrio. Os avanços no diagnóstico e no tratamento têm permitido maior atenção aos aspectos relacionados à qualidade de vida, assim como à fertilidade, concepção e gravidez nas mulheres com vasculite. Como são doenças raras, várias questões importantes permanecem sem resposta. Os dados sobre gravidez em pacientes com diagnóstico de vasculite são escassos. São síndromes mais frequentes em homens e a incidência é maior após o período reprodutivo.

Apesar das estratégias terapêuticas atuais se mostrarem efetivas no controle da atividade inflamatória, em muitos casos a remissão é transitória, com vários períodos de recidiva, o que determina o uso de terapia imunossupressora crônica. Os pacientes sofrem, então, as consequências da doença e da toxicidade dos medicamentos. Isso é importante, especialmente em relação à fertilidade, considerando que a terapêutica das vasculites pode promover falência ovariana e azospermia.

De forma ideal, a gravidez da paciente com vasculite deverá ocorrer em um período de remissão prolongada da doença. Como não existem critérios para estabelecer o risco de recidivas, a decisão de suspender a terapêutica imunossupressora crônica em pacientes com a doença inativa é individual, e o desejo de engravidar pode ser o fator determinante. O diagnóstico e o acompanhamento da vasculite primária durante a gravidez é um desafio. Os reagentes de fase aguda não são confiáveis como marcadores de atividade, pois estão fisiologicamente alterados na gestação, independentemente da presença de processos inflamatórios. A avaliação por métodos de imagem é limitada pela necessidade de proteger o feto da exposição à radiação.

Pacientes com doença ativa na concepção ou aquelas que entram em atividade durante a gravidez são consideradas de alto risco para o desenvolvimento de complicações obstétricas. A gravidade das manifestações das vasculites à época do diagnóstico não prediz um pior prognóstico gestacional. Os episódios de reativação no período gestacional ou no pós-parto podem ocorrer mesmo naquelas que engravidaram durante período de quiescência.<sup>2,22</sup>

Granulomatose de Wegener na gravidez é pouco descrita na literatura. Os episódios agudos têm uma distribuição bimodal:



nos 1º e 2º trimestres, ou no 1º mês após o parto. Mais raro ainda é a descrição do comportamento da poliartrite nodosa na gravidez, e tem maior associação com a morte materna.<sup>22</sup> A síndrome de Churg-Strauss pode evoluir com agravamento do acometimento cardíaco e pulmonar. É mais frequente se observar piora da asma, mas as alterações cardíacas tendem a ser mais graves e irreversíveis. Na arterite de Takayasu, a doença grave de valva aórtica ou a presença de aneurismas estão associadas a maiores morbidade e mortalidade materna, sendo raramente descritas insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hemorragia cerebral. A doença de Behçet tende a melhorar durante a gravidez e apresenta pouco risco de complicações obstétricas e parto prematuro. Para todas essas condições, o controle rigoroso durante a gravidez e pós-parto é obrigatório.<sup>2,22</sup>

Apesar dos avanços da farmacoterapia, os corticosteroides continuam sendo a pedra fundamental da terapêutica das vasculites primárias, e serão usados para manter o controle da atividade da doença quando outros medicamentos forem contraindicados. A descrição da toxicidade dos medicamentos para o feto durante a gestação e na amamentação está exposta nos Tabelas 30.9 e 30.10.

## ESPONDILIOARTRITE

É um grupo de doenças que se apresenta com dor e rigidez da coluna vertebral. Pode estar associado à artrite periférica.

Acomete principalmente adultos jovens com maior prevalência no sexo masculino.

A gravidez, na maioria das mulheres com espondiloartrite (EA), vai evoluir como na população geral. A EA não interfere na fertilidade ou na evolução do feto. Parece que não há aumento da frequência de aborto espontâneo, de parto prematuro ou de natimortalidade.<sup>72,73</sup>

Entre 20-25% das pacientes melhoram com a gravidez. A evolução da gestação pode trazer dor lombar, rigidez matinal, dor noturna e aumento da necessidade de medidas analgésicas, principalmente no 3º trimestre. Dor lombar e aumento da velocidade de hemossedimentação em grávidas devem ser interpretados com cuidado, pois podem fazer parte das alterações fisiológicas da gravidez.

A anquilose articular em sacroilíacas e as próteses dos quadris, não raras na EA, podem tornar inviável o parto vaginal. O envolvimento da coluna cervical pode interferir na intubação endotraqueal, e a anestesia peridural estará dificultada se a coluna lombar for retificada ou se houver calcificação de ligamentos. São aspectos que devem ser lembrados ao anestesiista e ao cirurgião, por ocasião do acompanhamento pré-parto.

As múltiparas com EA podem apresentar instabilidade das articulações sacroilíacas com subluxação durante gravidez e parto.

O tratamento visa à redução da dor, à manutenção da expansibilidade torácica e da mobilidade da coluna lombar. Para isso, lança-se mão de medidas físicas e medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos.<sup>8,72,73</sup>

**TABELA 30.8** Interação entre a gravidez e algumas doenças do tecido conjuntivo<sup>2</sup>

Doença	Efeito da gravidez sobre a doença	Risco de complicações maternas na gravidez	Risco para complicações gestacionais	Risco para o feto/neonato
Artrite reumatoide	48% a 75% melhoram	Nenhum	Aumento moderado	Muito raro
Lúpus eritematoso sistêmico	50% entram em atividade	Complicações renais e hematológicas são as mais frequentes	Hipertensão, pré-eclâmpsia, prematuridade	Perda fetal, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso, lúpus neonatal
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Agravamento da doença	Trombose	Pré-eclâmpsia, prematuridade, síndrome HELLP	Perda fetal, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso
Esclerose sistêmica	Sem efeito maior sobre a atividade da doença	Não é mais frequente do que na população geral	Prematuridade	Baixo peso e prematuridade
Síndrome de Sjögren	Sem repercussão	Nenhum	Nenhum	Risco de LNN na presença dos anticorpos anti-Ro/anti-La
Dermato/polimiosite	Sem repercussão	Nenhum	Risco de prematuridade e morte fetal maior que na população geral	Prematuridade e perda fetal
Espondiloartrite	20% a 25% melhoram com a gravidez	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Arterite de Takayasu	72% inalterado, melhora em 20%	Piora da insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva	Hipertensão em 30%-44% Pré-eclâmpsia em 12%-16%	Apenas em doença materna grave. 85% sem complicações para o conceito
Vasculites associadas ao ANCA	Dados insuficientes para determinar algum efeito em particular	Doença pulmonar e renal	Pré-eclâmpsia, prematuridade	Perda fetal, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso

HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas; LNN: lúpus neonatal; ANCA: anticorpo antinúcleo de neutrófilo.



**TABELA 30.9** Compatibilidade com gravidez e lactação de medicamentos usados para o controle de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide<sup>10,22</sup>

Medicamento	Categoria de risco	Sugestão para o período gestacional	Sugestão para o período de lactação
Paracetamol	A	Permitido	Permitido
Prednisona/ prednisolona	B	Pode ser usado durante a gravidez, preferencialmente em doses menores que 20 mg/dia	Permitido Aguardar 4 horas se a dose for maior que 20 mg/dia
Dexametasona/ Betametasona	C	Permitido durante a gravidez para tratar dano fetal provocado por anticorpos anti-Ro/anti-La ou para acelerar o amadurecimento pulmonar	Permitido
AINH	B/D	Permitido, mas evitar no terceiro trimestre. Preferir os de meia-vida curta	Permitido
Hidroxicloroquina		Pode ser usado durante toda a gravidez	Permitido
Azatioprina	D	Pode ser usado durante a gravidez, em dose menor que 2 mg/kg/dia	Permitido
Ciclosporina	C	Pode ser usado durante a gravidez, em dose menor que 2,5 mg/kg/dia	Permitido
Tacrolimus	C	Permitido	Permitido
Sulfassalazina	B	Pode ser usado durante a gravidez. Requer suplementação de ácido fólico	Permitido para bebê a termo e saudável
Metotrexato	X	Interromper 3 a 6 meses antes de planejar a gravidez. Aguardar pelo menos um ciclo menstrual	Evitar
Leflunomida	X	Interromper 2 anos antes de planejar a gravidez, ou usar o procedimento de "wash out" com colestiramina	Evitar
Sais de ouro	D	Pode ser usado durante a gravidez	
Ciclofosfamida	D	Interromper pelo menos 3 meses antes da gravidez	Evitar
Micofenolato mofetil	D	Interromper 6 semanas antes da concepção	Evitar
Varfarina/ cumarínico	D	Interromper quando confirmada a gravidez. Permitido na segunda metade da gestação, após completar a organogênese, apenas se o benefício for maior que o risco	Permitido
Heparina de baixo peso molecular	B	Permitido	Permitido
Imunoglobulina endovenosa	C	Permitido	Permitido
Infliximabe	C	Interromper antes da gravidez	Evitar
Etanercepte	C	Interromper antes da gravidez	Evitar
Adalimumabe	C	Interromper antes da gravidez	Evitar
Rituximabe	C	Interromper 6 a 12 meses antes da gravidez	Evitar – sem informações disponíveis
Abatacepte	N	Interromper 10 semanas antes da gravidez	Evitar
Belimumabe	N	Interromper 4 meses antes da gravidez	Evitar – sem informações disponíveis
<b>Categorias de risco fetal segundo a Food and Drugs Administration (FDA)</b>			
A	Estudos controlados mostram que não há risco para uso na gravidez		
B	Não há evidências de que o medicamento oferece risco para uso na gravidez		
C	Não se pode descartar o risco		
D	Evidência confirmada para dano fetal		
X	Contraindicado na gravidez		
N	Não há dados		



**TABELA 30.10** Opções terapêuticas: antes da concepção e durante a gravidez

AINH	Seguro até a 32ª semana de gravidez (exceto inibidores de COX2)
Corticosteroides	Seguros durante toda a gravidez. Usar na menor dose possível
Sulfassalazina	Segura durante toda a gravidez
Hidroxicloroquina	Seguro durante toda a gravidez
Ciclosporina	Segura durante toda a gravidez (dose < 2,5 mg/kg/dia)
Azatioprina	Pode ser usado durante toda a gravidez, se for necessário para manter a doença em remissão (dose < 2 mg/kg/dia). Uso limitado
Metotrexato	Descontinuar 3 a 6 meses antes da concepção
Leflunomida	Descontinuar 2 anos antes da concepção ou proceder o <i>wash out</i>
Rituximabe, tocilizumabe	Descontinuar 10 a 12 meses antes da concepção
Abatacepte	Descontinuar 10 semanas antes da concepção
Golimumabe	Descontinuar 6 meses antes da concepção

## CONTRACEPÇÃO

A variedade disponível de métodos contraceptivos permite que a maioria das pacientes com doenças reumáticas escolha um que seja eficiente e seguro. Os possíveis efeitos colaterais do método contraceptivo sobre a doença ou as interações com outros medicamentos em uso pela paciente exigem que o reumatologista tenha conhecimento básico das vantagens e desvantagens de cada método.

Os contraceptivos orais são uma boa opção para as mulheres que não têm anticorpos antifosfolípidos, LES ativo ou outros fatores de risco para trombose. Os contraceptivos progestágenos, por via oral, intramuscular, via dispositivo intrauterino (DIU) ou por implantes subdérmicos não aumentam o risco de trombose e são indicados para as mulheres que apresentam contraindicação ao estrogênio. Uma vantagem do acetato de progesterona e dos endoceptivos (DIU com implante progestínico ou implante subdérmico) é a suspensão do ciclo menstrual para as mulheres em uso de varfarina. Entretanto, a medroxiprogesterona está relacionada com perda de massa óssea, especialmente nas pacientes em uso de corticosteroide. O DIU deverá ser evitado quando há imunossupressão grave, pelo maior risco de infecção pélvica. Métodos contraceptivos de barreira têm elevado índice de falha e, se usados isoladamente, podem não ser suficientes para pacientes com doenças em atividade.

Dois estudos avaliaram a segurança do uso de contraceptivos hormonais combinados em pacientes com LES. Não foi observado aumento de atividade de doença ou efeitos adversos nas pacientes que apresentavam doença inativa ou em baixa atividade. Não foram incluídos nesses estudos pacientes com anticorpos antifosfolípidos e pacientes com doença em grave atividade. Pílulas com progestínico isolado e dispositivos intrauterinos têm eficácia similar aos contraceptivos hormonais combinados.<sup>1,74,75</sup>

## MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

O uso de medicamentos antirreumáticos durante a gravidez pode ser essencial, todavia devem ser considerados os efeitos

adversos sobre a mãe, o potencial teratogênico, os efeitos sobre o desenvolvimento fetal e, ainda, na fase de aleitamento, os efeitos imediatos e tardios sobre o bebê. A maioria dos dados sobre gestação em condições reumáticas autoimunes é originária de análises retrospectivas. Alguns estudos prospectivos envolvendo o uso de drogas antirreumáticas foram realizados nas duas últimas décadas. No entanto, esse campo ainda necessita de novos estudos clínicos randomizados.

Quando se planeja uma gestação é mandatório observar quais são os medicamentos em uso e, eventualmente, considerar sua suspensão. Dentre os chamados agentes modificadores de doença, somente sulfassalazina e hidroxicloroquina poderão ser mantidos durante a gestação. Drogas citotóxicas podem ser utilizadas no tratamento de complicações da doença materna com risco de vida, após o 1º trimestre. Ciclosporina e azatioprina podem ser administradas durante toda a gestação. Mulheres usando heparina devem tomar as medidas para prevenção de perda de massa óssea.<sup>76-79</sup>

Durante o aleitamento materno, sulfassalazina, hidroxicloroquina e baixas doses de prednisona podem ser utilizadas. Se for necessário prednisona em doses superiores a 20 mg/dia, recomenda-se um intervalo de 4 horas entre o uso da medicação e a amamentação. Quando o uso de imunossupressores for inevitável, a opção é a azatioprina.<sup>22</sup>

A seguir estão informações detalhadas sobre alguns medicamentos:

- **Paracetamol:** analgésico utilizado em período gestacional, sem efeito anti-inflamatório. Cruza a placenta livremente. Em doses terapêuticas não há evidências de alterações fetais. Pode ser usado durante a amamentação.
- **Salicilatos:** nas doses anti-inflamatórias, seu efeito antiprostaglandina, principalmente sobre PGE2, mantém vasodilatação pulmonar e sistêmica tanto quanto constrição e estenose do ducto arterioso, redução do fluxo plasmático renal, levando a oligo-hidrânio. Pode desencadear hipertensão pulmonar no feto e no recém-nascido. A inibição da síntese de prostaglandinas E2 e F2 pode ser responsável por retardar ou prolongar a duração do trabalho de parto, aumentando o sangramento por deficiência de agregação plaquetária, que perdura por



mais de uma semana após a última dose. Também o uso de aspirina pela mãe pode estar associado à redução do peso do bebê e hemorragia intracraniana neonatal. Deve ser mantido na menor dose possível, preferencialmente menor que a dose anti-inflamatória (3 a 4 g/dia) e suspensa no final da gravidez, quatro semanas antes do parto. Nessa dose, deve ser evitada durante a amamentação. Essas recomendações não incluem aquelas gestantes com diagnóstico de SAF.<sup>77</sup>

- **Outros anti-inflamatórios não hormonais (AINH):** os AINH, seletivos ou não para ciclo-oxigenase 2 (COX2), estão relacionados com aumento do número de abortamentos, especialmente se utilizados no momento da concepção até por mais de uma semana.<sup>76</sup> Estão associados com dificuldade de implantação do embrião e interferem no fluxo placentário. Os AINH não seletivos para COX2 não são teratogênicos e podem ser usados durante o 1º e 2º trimestres. Deve-se dar preferência aos de meia-vida curta (derivados do ácido propiônico – ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno), procurar usar a menor dose efetiva possível, de modo intermitente, e devem ser interrompidos no 3º trimestre (exceto aspirina em baixa dose), quando estão associados ao fechamento prematuro do ducto arterioso e oligo-hidrânio.<sup>13</sup> A indometacina pode ser usada como inibidor de PG1 para prevenção do trabalho de parto prematuro. Cruza a placenta com grande facilidade e não se sabe até onde é segura para ser usada no 1º trimestre. A função renal do feto e do neonato deve ser controlada após a exposição aos AINH. Há descrição de hemorragia gastrointestinal do bebê, hiperbilirrubinemia e insuficiência renal transitória, fechamento prematuro de ducto arterioso, hipertensão pulmonar primária e oligo-hidrânio. Durante a amamentação quantidades muito pequenas desses anti-inflamatórios são encontradas no leite materno, o que sugere sua segurança neste período.<sup>1,76,78-80</sup> Isso não vale para a indometacina, que atinge níveis elevados no leite materno e não deve ser usada nesta fase.<sup>1,79</sup> Amamentar a criança imediatamente antes da dose do AINH pode ajudar a minimizar os efeitos colaterais sobre o bebê.
- **Corticosteroide (CE):** os corticosteroides não fluorados (prednisona e prednisolona) são inativados pelas hidroxilases placentárias, diminuindo a exposição fetal. Não há aumento de má-formação fetal relacionado ao uso de CE,<sup>80</sup> entretanto, o uso de altas doses de CE durante a gravidez está associado a um risco aumentado de complicações para a gestante: diabetes, hipertensão, pré-eclâmpsia e rotura prematura de membrana. É prudente usar a menor dose possível, preferencialmente menor que 20 mg/dia. A pulsoterapia venosa com metilprednisolona estará indicada em situações graves de atividade como na nefrite e manifestações do Sistema Nervoso Central ou Periférico.

Os compostos fluorados (dexametasona e betametasona) não são completamente desativados na placenta e não são recomendados para tratamento da mãe. Os efeitos adversos sobre a gravidez e o feto incluem: parto prematuro, CIUR, resposta imunológica inadequada por supressão do timo, masculinização de feto feminino, supressão adrenal. O nível sérico de cortisol deve estar baixo nos filhos de mães que usaram CE durante a gravidez, mas a resposta ao ACTH é normal. Mesmo assim, o bebê deve ser observado para

insuficiência de suprarenal. O nível sérico de CE após injeção intra-articular parece não ser lesivo ao feto. Doses de estresse de CE devem ser oferecidas durante o trabalho de parto, ou no momento da cesariana, a todas as pacientes que estiveram em uso crônico de CE (por mais de um mês).

Menos de 0,1% da dose oral de 5 mg de prednisolona é encontrada no leite materno. Quando doses maiores que 30 mg/dia são recomendadas à mãe, é sugerida a observação atenta do lactente.<sup>22,80</sup> Recomenda-se amamentar 4 horas após sua ingestão.

- **Sulfassalazina:** os metabólitos da sulfassalazina cruzam a placenta sem descrição de anormalidades fetais. Teoricamente, o componente sulfa pode se ligar às proteínas plasmáticas, competindo com bilirrubinas e levando à icterícia, mas não se torna um problema clínico significativo. Requer suplementação com ácido fólico, pois inibe a absorção dessa vitamina. Nos bebês nascidos a termo e saudáveis seu uso é compatível com a amamentação, mas deve ser evitado quando o bebê for prematuro, com hiperbilirrubinemia ou com deficiência de glicose-6-fosfato dehidrogenase.<sup>80</sup>

Não interfere na fertilidade em mulheres, mas o metabólito sulfapiridina pode promover alterações da espermatogênese, levando à infertilidade reversível, que se normaliza em torno de dois meses após a suspensão do medicamento.<sup>80</sup>

- **Hidroxicloroquina:** é segura para o feto. Deve ser mantida no período pré-concepcional e durante toda a gestação. A suspensão desse medicamento está associada com reativação da doença. Pequenas quantidades do medicamento são transferidas ao leite materno e ele tem sido considerado seguro para o uso nesta fase.<sup>1,10,19,81,82</sup>
- **Metotrexato (MTX):** droga embriotóxica. Não deve ser usado durante a gravidez. Causa malformação craniovertebral, induz ao aborto e deve ser descontinuado pelo menos três meses antes de se planejar a gravidez.

O casal não deve planejar engravidar até três meses após interrupção da medicação, válido para o homem ou para a mulher que estiver em uso do medicamento. É excretado no leite materno e contraindicado nessa fase.<sup>22,80,83,84</sup>

O homem, durante o uso do MTX, pode apresentar infertilidade transitória por interferência na espermatogênese e oogênese.<sup>80</sup>

- **Azatioprina:** é um antimetabólito, análogo das purinas. Agente citotóxico considerado seguro durante a gravidez. Não está associado a efeito mutagênico. Recomenda-se dose máxima de 2 mg/kg/dia. É extensamente desativada na placenta para 6-tioguanina. Há secreção do medicamento e seus metabólitos no leite materno, sem evidências de relação com alterações hematológicas e do crescimento dos recém-natos. O uso na amamentação está autorizado.<sup>80,83</sup>
- **Ciclofosfamida:** é um agente alquilante, imunossupressor. Teratogênico e mutagênico. Deve ser evitado no período de três meses antes da concepção. O risco do uso no 1º trimestre é associado a alterações esqueléticas, palatinas, oculares e malformação de membros, que reduz significativamente quando usado nos 2º e 3º trimestres, mas pode induzir pancitopenia e comprometimento do crescimento fetal. É encontrada em concentração substancial no leite materno, o que contraindica seu uso nesta fase.<sup>76</sup>



- **Micofenolato mofetil:** evidência positiva de dano fetal. Deve ser suspenso pelo menos seis semanas antes da concepção. Está relacionado a aumento de abortamento e malformações congênitas no 1º trimestre de gestação, especialmente as do ouvido externo, anormalidades faciais, incluindo lábio leporino e fenda palatina, anomalias nos membros, coração, esôfago e rim. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar, assim como as puberais, realizem o teste de gravidez ao iniciar o tratamento. O uso de métodos contraceptivos deve ser recomendado, e as pacientes devem estar cientes de que este medicamento reduz os níveis séricos hormonais dos contraceptivos orais e pode, teoricamente, reduzir sua eficácia. Aleitamento em pacientes usando MMF não é aconselhável em decorrência do risco aumentado de infecções e linfoma no lactente.<sup>76</sup>
- **Clorambucil:** é um agente alquilante, mutagênico, teratogênico e carcinogênico. Está associado a malformações ureterais, agenesia renal e anormalidades cardiovasculares. A gravidez deve ser evitada, assim como a amamentação. Este medicamento reduz a fertilidade.
- **Ciclosporina:** é uma alternativa viável à terapia imunossupressora mais incisiva. Pode ser utilizada durante toda a gravidez. Há risco de restrição ao crescimento intrauterino e parto prematuro, assim como efeitos colaterais maternos (diabetes e hipertensão arterial). No entanto, os efeitos colaterais podem ser superados pelos potenciais benefícios maternos. A amamentação deve ser evitada ou descontinuada.<sup>78,83</sup>
- **D-Penicilamina:** pode desencadear uma série de alterações do tecido conjuntivo do conceito: cútis laxa, hérnias, luxação de quadris e retardo de desenvolvimento. A sugestão é de que o tratamento seja interrompido tão logo se confirme a gravidez. Possui meia-vida curta e liga-se a proteínas plasmáticas. Desta forma, somente pequena quantidade do medicamento é encontrada no leite materno, podendo ser usado nessa fase.<sup>65,69</sup>
- **Leflunomida:** está relacionado com teratogenicidade, mutagenicidade e óbito fetal. A gravidez é expressamente proibida durante o uso do medicamento e até 2 anos após sua suspensão. A mulher em uso de leflunomida que engravida ou deseja engravidar, deve interromper o medicamento e se submeter a um procedimento que acelera a eliminação do metabólito ativo: usar colestiramina, 8 g, 3 vezes ao dia, por 11 dias, ou até que os níveis plasmáticos se encontrem em valores seguros (< 0,02 mg/mL). Se não for utilizada a colestiramina, deve-se manter a contracepção por 2 anos após a suspensão do medicamento. Deve ser evitada durante a amamentação.

Para os homens que queiram se tornar pais e estejam em uso de leflunomida, deve-se utilizar a colestiramina, na mesma dose oferecida às mulheres, ou suspender o medicamento por pelo menos três meses antes da concepção.<sup>78,80,85</sup>

- **Agentes biológicos:** as questões de segurança na gestação com relação ao uso dos medicamentos biológicos ainda são tema de debates, devido à experiência limitada e inexistência de trabalhos controlados. As conclusões obtidas até o momento são baseadas em observações e relatos de caso. Diferenças na estrutura molecular dos inibidores de fator

de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podem favorecer o uso de agentes que não sejam anticorpos monoclonais em mulheres que estejam considerando uma gravidez. Todos os agentes biológicos que contêm a região do fragmento cristalizável Fc, que faz parte da IgG, são diretamente transferidos através da placenta, por receptores Fc, ao trofoblasto. A exposição fetal à IgG é baixa durante a organogênese. A transferência placentária começa no início do segundo trimestre, aumentando até o termo, quando os níveis séricos materno e fetal são iguais.<sup>86</sup>

Os efeitos a curto e longo prazos da exposição fetal a esses medicamentos ainda não foram satisfatoriamente estudados. Não se pode descartar o risco de comprometimento da resposta imunológica e aumento de suscetibilidade a infecções. Atualmente não se recomenda o uso de agentes biológicos durante a gravidez.

## INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF)

Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe. Com exceção do etanercepte e certolizumabe, todos são anticorpos monoclonais. Há diferença na passagem transplacentária dos inibidores de TNF- $\alpha$ . Os anticorpos monoclonais (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) mostram crescente passagem transplacentária durante a gestação com concentrações no sangue do cordão similares ou superiores aos níveis maternos no termo. Essa passagem é menos extensa com as proteínas de fusão (etanercepte) e mínima com os agentes que não possuem a porção Fc da IG (certolizumabe). O impacto sobre o sistema imunológico do bebê lactente provavelmente é desprezível,<sup>86,87</sup> entretanto, para se evitar o comprometimento da resposta imunológica e o risco de infecção no neonato e no bebê, recomenda-se a suspensão dos anti-TNF- $\alpha$  tão logo a gestação seja reconhecida. Não se observou aumento significativo do risco de malformações nas gestações expostas, comparadas às não expostas. Os dados apontam para um número de malformações semelhante à população geral.<sup>19,86,88,89</sup> De modo geral, devem ser evitados durante a fase de amamentação.

Não foi observada alteração da fertilidade em homens.

Há relatos do uso de adalimumabe ou etanercepte, associado com imunoglobulina endovenosa, em mulheres com insucesso à fertilização *in vitro*, que obtiveram uma evolução satisfatória da gravidez.<sup>86,90,91</sup>

- **Infliximabe:** testes em soro nas mães e nos recém-nascidos, logo após o parto, mostra níveis séricos indetectáveis nas amostras dos recém-nascidos, assim como no leite materno.<sup>88,92</sup> Entretanto, o TNF- $\alpha$  participa do sistema imune em desenvolvimento, e a meia-vida prolongada do infliximabe nos recém-nascidos poderia resultar em imunossupressão no bebê.
- **Etanercepte:** estudos com pequeno número de pacientes e relatos de casos revelam baixos níveis do medicamento no sangue do cordão, assim como no leite materno. A baixa afinidade entre o etanercepte e o transportador neonatal de IgG pode explicar a limitada transferência placentária desta proteína de fusão.<sup>88,93-95</sup>



- **Adalimumabe:** há uma pequena série de casos publicados sobre o uso de adalimumabe durante a gravidez, com bebês nascidos sem problemas detectáveis. Os níveis do medicamento no leite materno mostraram aumento significativo após o 6º dia da injeção.<sup>87,96</sup> A recomendação do fabricante é para suspender o medicamento antes da concepção.
- **Certolizumabe:** difere dos outros anti-TNF- $\alpha$  por não possuir fração Fc. Um estudo com dez pacientes que fizeram uso do medicamento durante a gravidez mostra níveis indetectáveis ou menores do que os observados no soro materno. A pesquisa no leite materno também resultou em níveis indetectáveis do medicamento.<sup>97</sup>
- **Golimumabe:** anticorpo monoclonal. Não existem dados suficientes sobre a utilização em mulheres grávidas. Pode afetar as respostas imunológicas do recém-nascido. Deve ser suspenso pelo menos seis meses antes da concepção. Não se sabe se é excretado através do leite materno. Recomenda-se evitar a amamentação.

## ABATACEPTE

Proteína de fusão do CTLA-4 e da imunoglobulina humana. Inibe a ativação dos linfócitos T. Cruza a barreira placentária. O fabricante desaconselha a gravidez durante o tratamento e até dez semanas após sua suspensão.<sup>80,83,98,99</sup> Não deve ser utilizado durante a amamentação. Não há dados disponíveis sobre a espermatogênese.

## RITUXIMABE

Anticorpo monoclonal que induz a depleção dos linfócitos B. Cruza a barreira placentária. Ainda não ficou claro se a exposição fetal ao rituximabe no 1º trimestre da gestação resulta em risco, mas até o momento os dados de crianças expostas

ao medicamento no início da gestação são tranquilizadores,<sup>99</sup> entretanto, a exposição nos 2º e 3º trimestres causa depleção de linfócitos B no feto. A recomendação é pela descontinuação do medicamento pelo menos seis meses antes da concepção.<sup>8,10,80,83,84</sup>

## TOCILIZUMABE

Inibe as vias de sinalização do receptor da interleucina-6 (IL-6). Para as mulheres que queiram engravidar, e para os homens que queiram se tornar pais, recomenda-se a suspensão desse medicamento três a seis meses antes da concepção. Deve ser evitado durante a fase de aleitamento.<sup>80</sup> Não se conhecem os efeitos sobre a espermatogênese.

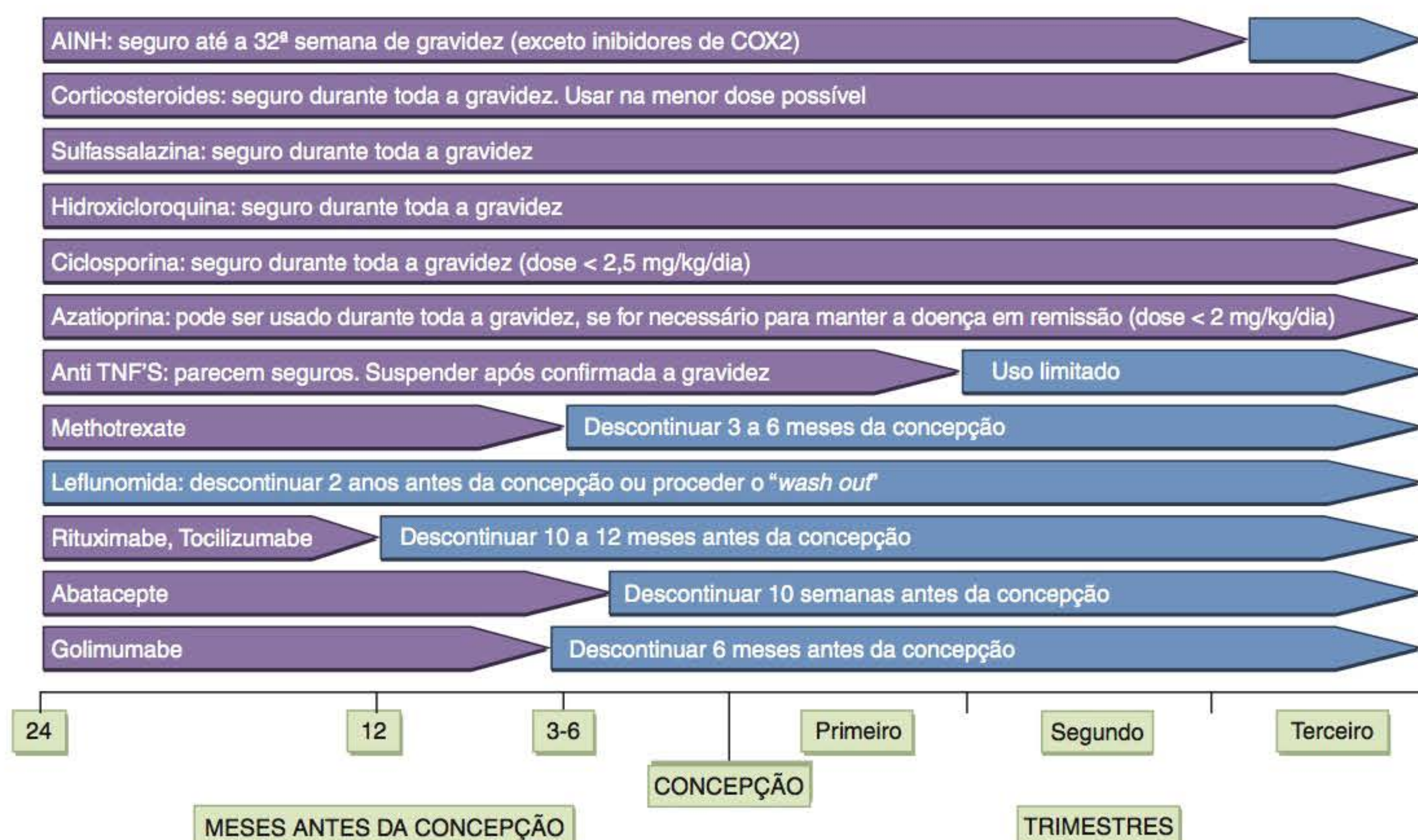
## BELIMUMABE

Anticorpo monoclonal humano inibidor do estimulador do linfócito B (*BLyS*). Não há registros durante a gravidez. A recomendação é suspender quatro meses antes da concepção e durante a amamentação.<sup>10</sup>

## ANTITROMBÓTICOS E ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

AAS em baixa dose é seguro durante a gravidez e pode ser continuado, inclusive na fase de aleitamento. Clopidogrel pode ser mantido durante a gravidez, considerando os riscos de exposição fetal.<sup>1,100</sup>

Dabigatrana é um antitrombótico, inibidor da trombina. Não há dados disponíveis em gestantes expostas. A recomendação é evitar a gravidez durante o uso do medicamento. Não há dados clínicos sobre a lactação e a amamentação, mas como precaução, deve ser interrompido.



**FIGURA 30.1** Opções terapêuticas: antes da concepção e durante a gravidez. Adaptada de Gordon C, Khamashta M, Mosca M. Clinical approaches for young women with autoimmune rheumatic diseases during pregnancy. New York: PeerVoice; 2010-2013. Disponível em: <http://www.peervoice.com/pve19>.



Rivaroxabana é um antitrombótico que inibe a ação do fator de coagulação Xa. É contraindicado pelo fabricante durante gravidez e aleitamento.

## ANTI-HIPERTENSIVOS

Diversas drogas anti-hipertensivas são contraindicadas na gravidez. Os inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II estão associados à patologia fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia do crânio, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligo-hidrânio, presumivelmente causado por insuficiência da função renal fetal, desenvolvimento de pulmão hipoplásico, prematuridade, retardo no crescimento intrauterino e persistência do *ductus arteriosus* também foram descritos.<sup>1</sup> Os bloqueadores beta adrenérgicos são permitidos, mas pode haver uma associação com CIUR e bradicardia fetal, e potencialmente agravar o fenômeno de Raynaud. Diuréticos podem ser utilizados, mas deve-se ficar atento à depleção de volume com consequente redução do fluxo útero placentário. O tratamento da hipertensão durante a gravidez fica restrito aos bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina/amlodipina/isradipina), bloqueadores beta adrenérgicos (labetalol/atenolol/pindolol), hidralazina e metildopa.<sup>9,19,23,101</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(12):710-18.
2. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJ, Doria A, Förger F, Gordon C, Hahn S, Khamashta M, Lockshin MD, Matucci-Cerinic M, Meroni P, Nelson JL, Parke A, Petri M, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Silva CA, Tincani A, Villiger PM, Wunder D, Cutolo M. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(4):657-64.
3. Silva CA, Bonfá E, Borba EF, Braga AP, Soares PMF, Moraes AJP, Saito O, Cocuzzi M. Reproductive health in male systemic lupus erythematosus. *Braz J Reumatol*. 2009; 49(3):207-22.
4. Malheiro OB. Indicadores de reserva ovariana em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.
5. Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, Fonseca AR, Yamashita EM, Ronchezel MV, Campos LL, Appenzeller S, Quintero MV, Santos AB, Medeiros AC, Carvalho LM, Robazzi TC, Cardin SP, Bonfá E. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2008; 35(7):1414-8.
6. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, Marcelli D. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(2):519-25.
7. Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, Wood CM, Moder KG, Liang KP, Liang KV, Rose C, Rozkos T, Sitina M, Grande JP, Garovic VD. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009; 18:342-7.
8. Lanna CCD, Carvalho MAP, Quintero MVP. Doenças reumáticas e gravidez. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Barros MB. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3. ed. Guanabara Koogan: 2008. p. 452-64.
9. Clowse MEB. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007; 33(2):237-52.
10. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, Motta M, Ticani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012; 38 (2-3): J197-208.
11. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with pre-eclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008; 35(4):631-4.
12. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynecol*. 2000; 107(1):75-83.
13. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvares M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1994; 83(3):357-61.
14. Wei Q, Ouyang Y, Zeng W, Duan L, Ge J, Liao H. Pregnancy complicating systemic lupus erythematosus: a series of 86 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(5):1067-71.
15. Yee CS, Akil M, Khamashta M, Bessant R, Kilding R, Giles I, Farewell VT, Gordon C. The BILAG2004-pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients. *Rheumatology*. 2012; 51(10):1877-80.
16. Ruiz-Irastorza G, Khamashta. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41(6):672-8.
17. Iozza I, Ciancil S, Di Natale A, Garofalo G, Giacobbe AM, Giorgio E, De Oronzo MA, Politi S. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenatal Med*. 2010; 4(4):67-73.
18. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res*. 2006; 4(4):310-21.
19. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastoza G. Manejo del embarazo em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. *Rev Clin Esp*. 2012; 212(10):491-8.
20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 11:701-11.
21. Ostensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus*. 2004; 13(9):746-50.
22. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1):206.
23. Buyon JP. Neonatal lupus. Up To Date. 2013.
24. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal Lupus Syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007; 33(2):267-85.
25. Peñate Y, Guillermo N, Rodríguez J, Hernández-Machín B, Montenegro T, Afonso JL, Borrego L. Histopathologic characteristics of neonatal cutaneous lupus erythematosus: description of five cases and literature review. *J Cutan Pathol*. 2009; 36(6):660.
26. Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(2):261.
27. Askanase AD, Izmirly PM, Katholi M, Mumtaz J, Buyon JP. Frequency of neuro-psychiatric dysfunction in anti-SSA/SSB exposed children with and without neonatal lupus. *Lupus*. 2010; 19(3):300.
28. Jaeggi ET, Laskin CA, Hamilton RM, Kingdom J, Silverman ED. The importance of maternal anti-Ro/SSA antibodies as prognostic markers of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus: a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(24):2778-84.
29. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, Izmirly PM, Tseng CE, Dische R, Abellar RG, Halushka M, Clancy RM, Buyon JP. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus. *Rheumatology*. 2012; 51(6):1086-92.
30. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition,



- and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1):173-82.
31. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, Finley JP, Law YM, Human DG, Seaward PG, Hamilton RM, Hornberger LK. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation.* 2002; 105(7):843-8.
  32. Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L, Villain E, Francès C, Thiebaugeorges O, Foliguet B, Leroux G, Cacoub P, Amoura Z, Piette JC, Costedoat-Chalumeau N. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol.* 2011; 38(2):378-86.
  33. Ambrosi A, Salomonsson S, Eliasson H, Zeffer E, Skog A et al. Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(3):334-40.
  34. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti Ro/SSA antibodies: A review. *Scand J Immunol.* 2010; 72:235-41.
  35. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4):1147-52.
  36. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4):1138-46.
  37. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation.* 2012; 126(1):76-82.
  38. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro e SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10):1827-30.
  39. Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjögren's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(9):1145-6.
  39. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun.* 2010; 34(3):J287-99.
  40. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2):295-306.
  41. Danowski A, Rego J, Kakehasi A, Funke A, Carvalho JF et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípido. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(2):184-92.
  42. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(9):1428-32.
  43. Ruffatti A, Calligaro A, Del Ross T, Favaro M, Tonello M et al. Risk-based secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21(7):741-3.
  44. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicenter follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8):1083-6.
  45. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus.* 2013; 22(1):6-17.
  46. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010; 376(9751):1498-509.
  47. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42(10):1126-35.
  48. De Carolis S, Botta A, Santucci S, Salvi S, Moresi S et al. Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21(7):776-8.
  49. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2012; 119(11):2624-32.
  50. do Prado D, Piovesan M, Staub L, Horta L. Association of anticardiolipin antibodies with pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(6):1433-43.
  51. Levy RA, Jesús GRR, Jesus NR. Obstetric antiphospholipid syndrome: still a challenge. *Lupus.* 2010; 19(4):457-9.
  52. Hunt BJ, Gattens M, Khamashta M, Nelson-Piercy C, Almeida A. Thromboprophylaxis with unmonitored intermediate-dose low molecular weight heparin in pregnancies with a previous arterial or venous thrombotic event. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; 14(8):735-9.
  53. Empson M, Lassere M, Craig J & Scott J. Prevention of recurrent miscarriage women with antiohospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art No: CD002859 <http://dxdoi.org/10.1002/14651858.CD002859.pub2>.
  54. Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(1):61-6.
  55. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirrman J et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reproductive Immunol.* 2012; 94(2):222-6.
  56. Samarkos M, Mylona E, Kapsimali V. The role of complement in the antiphospholipid syndrome: a novel mechanism for pregnancy morbidity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42(1):66-9.
  57. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1051:606-12.
  58. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, American College of Chest Physicians. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(1):102-5.
  59. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(9):1241-8.
  60. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(suppl 39):S93-9.
  61. Munoz-Suano Am Kallikourdis M, Sarris M, Betz AG. Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. *J Autoimmun.* 2012; 38(2-3):J103-8.



62. de Man YA, Hazes JMW, van der Heide H, Willemsen SP, de Goot CJM, Sterrers EAP, Dolhain RJEM. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11):3196-206.
63. Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis N Am.* 2006; 32(3):591-607.
64. Steen V. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33(2):345-58.
65. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic History in Systemic Sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2000; 19(3):184-7.
66. Souza RBC, Borges CTL, Borba EF, Bonfá E. Avaliação dos fatores reprodutivos em 117 pacientes com esclerose sistêmica forma limitada e 72 pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45(3):114-8.
67. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(6-7):A515-9.
68. Priori R, Gattamelata A, Modesti M, Colafrancesco S et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol.* 2013; 40(7):1143-7.
69. Picone O, Alby C, Frydman R, Mariette X. Sjögren Syndrome in obstetric and gynecology: literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006; 35(2):169-75.
70. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2007; 46(11):1634-40.
71. Sampaio-Barros PD, Bértolo MB, Samara AM. Perfil Gestacional na Espondilite Anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 45(3):103-6.
72. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis-the female aspect. *J Rheumatol.* 1998; 25(1):120-4.
73. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, Cravioto MD. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353(24):2539-49.
74. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353(24):2550-8.
75. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(3):209.
76. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011; 183(15):1713-20.
77. Ostensen M, Förger F. Management of RA medications on pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5(7):382-90.
78. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(5):824-9.
79. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy safety considerations in pharmacological management. *Drugs.* 2011; 71(15):1973-87.
80. Sperber K, Ho C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxycloquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009; 7:9.
81. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JLMB et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001; 10(6):401-4.
82. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int.* 2011; 31(4):445-9.
83. Panchal S, Khare M, Moorthy A, Samanta A. Catch me if you can: a national survey of rheumatologists and obstetricians on the use of DMARDs during pregnancy. *Rheumatol Int.* 2013; 33(2):347-53.
84. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide. an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis – 10 years after licensing. *Drug Saf.* 2009; 32(12):1123.
85. Ostensen M, Förger F. Treatment with biologicals of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(3):293-8.
86. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Chowers Y, Lang A. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(5):475-6.
87. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(Suppl 9):S682.
88. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab. *Can J Gastroenterol.* 2009; 23(Suppl SA):34.
89. Winger EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol.* 2009; 61(2):113-20.
90. Jerzak M, Niemiec T, Nowakowska A, Klochowicz M, Gorski A, Baranowski W. First successful pregnancy after addition of enoxaparin to sildenafil and etanercept immunotherapy in woman with fifteen failed IVF cycles: case report. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(2):93-6.
91. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(7):613-6.
92. Umeda N, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Sumida T. A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. *Intern Med.* 2010; 49(2):187-9.
93. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(11):1793-4.
94. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, Kobayashi T, Kanayasu Toyoda T et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol.* 2010; 184(4):1968-76.
95. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2009; 76(1):28-34.
96. Wolf D, Mahadevan U. Certolizumab pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Arthritis Rheum.* 2010; Nov Suppl, Annual Congress, Abstract 718.
97. von Kempis J, Dudler J, Hasler P, Kyburz D, Tyndall A, Zufferey P, Villiger PM. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. Recommendations based on current evidence. *Swiss Med Wkly.* 2012; 142:w13581.
98. Ojeda-Urbe M, Afif J, Dahan E, Sparsa L, Haby C et al. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(5):695-700.
99. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2011; 27(Suppl. A): S1-59.
100. Ghanem FA, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26(1):38-49.



# Doenças inflamatórias do tecido conjuntivo na infância

CAPÍTULO 31	<b>Febre reumática</b>	<b>507</b>
CAPÍTULO 32	<b>Artrite idiopática juvenil</b>	<b>522</b>
CAPÍTULO 33	<b>Lúpus eritematoso sistêmico na infância</b>	<b>537</b>
CAPÍTULO 34	<b>Esclerose sistêmica na infância</b>	<b>545</b>
CAPÍTULO 35	<b>Polimiosite e dermatomiosite na infância</b>	<b>554</b>
CAPÍTULO 36	<b>Síndromes vasculíticas na infância</b>	<b>561</b>







## Febre reumática

**Cristina Costa Duarte Lanna**  
**Maria Vitória Pádua de Quintero**

*"O reumatismo lambe as juntas e morde o coração."*

GUILLAUME DE BOUILLAUD

### INTRODUÇÃO

Febre reumática (FR) é uma doença inflamatória que se apresenta como sequela tardia de uma faringoamigdalite causada pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A de Lancefield, em indivíduos geneticamente predispostos. Acomete as articulações, o coração, o Sistema Nervoso Central (SNC), a pele e o tecido subcutâneo. Não existe um único sintoma, sinal ou teste laboratorial que seja patognomônico da doença. O diagnóstico é feito por múltiplas combinações de suas várias manifestações.<sup>1</sup>

Apesar de o envolvimento articular justificar a inclusão dessa síndrome no grupo das doenças reumáticas, sua importância se relaciona ao acometimento cardíaco, que pode ser fatal nos estágios agudos da doença ou pode produzir uma cardiopatia crônica, secundária às deformidades das valvas cardíacas.

A FR é uma doença passível de prevenção que requer vigilância constante por parte do paciente, dos familiares e do serviço de saúde. Programas multidisciplinares de prevenção e controle da doença devem ser desenvolvidos com o objetivo de promover o tratamento adequado das faringites<sup>2</sup> (profilaxia primária), uma perfeita adesão à profilaxia secundária, o controle das lesões residuais e os cuidados relacionados ao bem-estar físico e mental desses pacientes.

Apesar de descrições médicas dos componentes clínicos da FR aguda (FRA) ocorrerem na Europa desde 1500, foi inicialmente confundida com gota e outras formas de doença articular. O médico francês Guillaume de Bouillaud, cujas ideias foram publicadas após sua morte em 1642, foi quem primeiro a distinguiu de outros tipos de reumatismo, chamando-a de reumatismo articular agudo. É de sua autoria a célebre frase "o reumatismo lambe as juntas e morde o coração". Todavia, foi somente em 1684 que um médico inglês, Tomas Sydenham, descreveu a poliartrite da FR de forma plenamente satisfatória. Relatou também a coreia, que tem seu nome (*coreia* de Sydenham), mas não a relacionou ao reumatismo agudo, fato identificado por Copland em 1821.<sup>3</sup>

William Charles Wells, em 1812, associou definitivamente a cardite ao quadro da FR aguda. A primeira descrição histológica ampla e clara da miocardite reumática foi feita por Samuel West em 1878. Entretanto, as lesões intersticiais características da cardite reumática, hoje conhecidas como nódulos de Aschoff, foram descritas apenas em 1904, pelo médico alemão Ludwig Aschoff. Somente em 1889 Cheadle descreveu o espectro clínico completo da FRA – da tonsilite à cardite, quase dois séculos após a definição de reumatismo articular agudo feito por Bouillaud. A etiologia infecciosa há muito era suspeitada, especialmente pela variação sazonal dos surtos, e em 1900 Poynton e Paine descreveram o isolamento de um diplococcus de um paciente com FRA e afirmaram que era o agente causal.<sup>3,4</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

Em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, a faringoamigdalite e o impetigo são as infecções mais frequentemente causadas pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A (EBGA). No entanto, somente a faringoamigdalite está associada ao surgimento da FR. O EBGA é o responsável por 15%-20% das faringoamigdalites e pela quase totalidade daquelas de origem bacteriana. As viroses são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos. Ocorre com mais frequência entre os 5 e 15 anos de idade, e o período de incubação varia de 1 a 5 semanas, média de 3 semanas, após a infecção pelo estreptococo. Em 30% dos pacientes essa infecção é assintomática. O risco de um segundo surto aumenta para 50% naqueles que já tiveram um surto prévio da doença.<sup>5</sup>

A FR possui uma distribuição universal, mas com marcada diferença nas taxas de incidência e prevalência entre os diversos países, constituindo a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento. Nas últimas décadas, os países desenvolvidos vêm apresentando uma redução na incidência da FR. A média é de menos de



10/100.000 na Europa Ocidental e nos Estados Unidos.<sup>6</sup> Isto ocorre em consequência de melhores condições de vida e do acesso mais fácil aos serviços de saúde, promovendo o diagnóstico e tratamento precoce das amigdalites. Entretanto, a queda da incidência ocorreu antes do uso disseminado dos antibióticos, e está diminuindo mesmo em regiões do mundo onde as condições sociais e de saúde são ruins, sugerindo que tenha ocorrido uma modificação da virulência dos estreptococos.<sup>7,8</sup> Todavia, nos países em desenvolvimento, essa doença continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade.

A incidência da FR nos países em desenvolvimento é variável e está em torno de 100/100.000 crianças/ano.<sup>4</sup> Estima-se que, anualmente, no Brasil, ocorrem cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de 30 mil novos casos de FR, dos quais aproximadamente 15 mil poderiam evoluir com acometimento cardíaco.<sup>9</sup>

No final do século XX observaram-se surtos de FR em alguns estados dos Estados Unidos. Não se percebeu relação com nível socioeconômico mais baixo e o índice de cardite observado nesses grupos foi mais elevado.<sup>10</sup> A hipótese do surgimento de novos sorotipos com diferente virulência foi novamente levantada.<sup>11</sup>

Apesar da reconhecida importância do problema e da existência de estratégias comprovadamente eficazes de prevenção e tratamento da faringoamigdalite estreptocócica, as ações de saúde desenvolvidas até hoje têm se mostrado insuficientes para o adequado controle da FR no Brasil. A despeito de iniciativas regionais de programas visando à prevenção da FR nas últimas décadas, a inexistência de um programa de âmbito nacional contribuiu para que as taxas de prevalência da doença ainda sejam elevadas. Estudos realizados na população de escolares em algumas capitais brasileiras estimaram a prevalência de cardiopatia reumática crônica em 1-7 casos/1.000,<sup>12,13</sup> o que é significativamente maior do que a prevalência da doença em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde varia entre 0,1-0,4 casos/1.000 escolares.<sup>5</sup>

Segundo os dados de 2003 do Ministério da Saúde, foram registrados 10 milhões de casos de amigdalite bacteriana por ano: 30 mil pessoas desenvolveram febre reumática aguda e, desse grupo, 50% apresentou lesão cardíaca significativa. O gasto anual com internações é superior a 19 milhões de reais, e são realizadas, anualmente, cerca de 12 mil cirurgias de implantes de próteses valvares. Isso gera um custo aproximado de 96 milhões de reais/ano para o tratamento das sequelas orovalvares da FR.<sup>14</sup>

## ETIOPATOGENIA

Para que ocorra a FR é preciso haver uma faringoamigdalite pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A de Lancefield. A FR não ocorre após infecções estreptocócicas em outros locais ou após infecções por estreptococos de outros grupos. Dos mais de 80 subtipos de estreptococo A já descritos, alguns são reconhecidamente reumatogênicos (tipos 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29).<sup>10,15</sup> Fatores ambientais e socioeconômicos contribuem para o aparecimento da doença, uma vez que alimentação inadequada, habitação em aglomerados e ausência ou carência

de atendimento médico constituem fatores importantes para o desenvolvimento da faringoamigdalite estreptocócica. Paralelamente, fatores genéticos de susceptibilidade à doença estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da FR e de suas sequelas.<sup>11</sup>

## ESTRUTURA DO ESTREPTOCOCCO

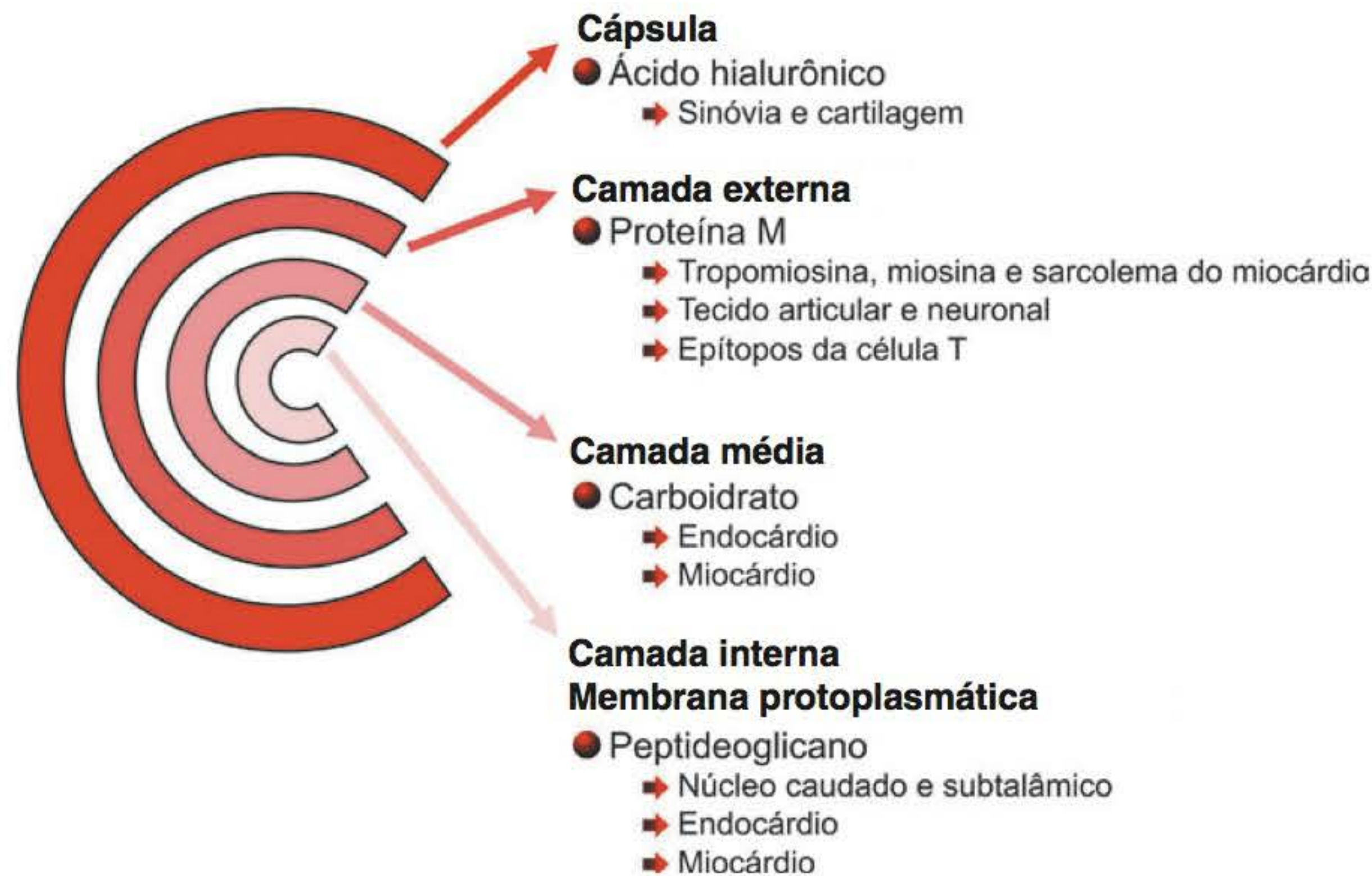
A parte mais externa do microorganismo é uma cápsula de ácido hialurônico, que impede a fagocitose. Ela pode estar presente ou não, sendo mais frequente em cepas “epidêmicas”. Confere uma aparência mucoide às colônias na placa de cultura. Abaixo da cápsula podem ou não ser encontradas fimbrias, flagelos imóveis que se relacionam com a virulência, determinada por duas substâncias: o ácido lipoteicoico e a proteína M. As fimbrias, responsáveis pela aderência do estreptococo às células epiteliais da faringe, são pré-requisito para que haja a infecção. Em seguida há uma parede celular rígida formada por 3 camadas:

- **Camada externa:** o componente mais importante é a proteína M, principal antígeno implicado na patogênese da FR. Tem propriedades de superantígeno, sendo capaz de provocar uma reação imunológica exagerada. Está claramente associada à virulência, pois confere resistência à fagocitose. A diferença antigênica da proteína M é a responsável pela classificação do estreptococo do grupo A em mais de 80 subtipos. É uma proteína fibrilar, em alfa hélice dupla, e apresenta similaridade com proteínas do tecido humano, como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, vimentina, laminina.
- **Camada média:** é formada por um carboidrato que permitiu a classificação sorológica dos estreptococos de A a O. Mais de 90% dos estreptococos  $\beta$ -hemolíticos patogênicos para o homem pertencem ao grupo A. Esse grupo parece ser o único, com exceção do grupo G, que sintetiza a proteína M.
- **Camada interna:** é composta por um peptidoglicano formado por unidades básicas repetitivas de N-acetilglicosamina e ácido N-acetil-murâmico. Confere rigidez e dá forma ao micro-organismo como se fosse sua estrutura esquelética. A penicilina exerce sua ação letal contra o estreptococo bloqueando metabolicamente a síntese desse peptidoglicano.

Seguem-se a membrana citoplasmática e o citoplasma, que contém antígenos implicados na patogênese da coreia e da cardite.<sup>16</sup>

O mecanismo patogênico da FR caracteriza-se por mimetismo antigênico: a semelhança química de determinados antígenos estreptocócicos com estruturas presentes em tecidos humanos induz à formação de anticorpos, que por reação cruzada estimulam a imunidade humoral e celular. Assim, o ácido hialurônico da cápsula da bactéria tem reação cruzada com a sinóvia e a cartilagem articular, o carboidrato A com o miocárdio e as valvas, a membrana celular do estreptococo com o sarcolema miocárdico e com antígenos do citoplasma de neurônios dos núcleos caudado e subtalâmico. A estrutura da proteína M do estreptococo tem semelhança com proteínas intramiocelulares cardíacas como a miosina, a tropomiosina e com a laminina.<sup>17</sup>





**FIGURA 31.1** Estrutura do estreptococo e mimetismo antigênico.

### SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Há mais de 100 anos suspeita-se da existência de uma predisposição genética nos indivíduos que desenvolvem FR, fundamentada em observações da maior incidência da doença em grupos familiares, no fato de que apenas alguns indivíduos com infecção estreptocócica desenvolverão a doença, na identificação de padrões similares da doença em irmãos e em gêmeos idênticos, e mais recentemente, em resultados de estudos de correlação com os genes do antígeno leucocitário humano (HLA).<sup>18</sup> Não há um grupo étnico que tenha resistência natural ou que seja intrinsecamente mais susceptível à FR. Todavia, diferenças quanto ao sexo e idade são, por vezes, identificadas. A coreia de Sydenham tem frequência semelhante em ambos os sexos na puberdade, mas é praticamente inexistente no homem adulto, e seus sintomas e sinais são exacerbados na gravidez. Além disso, há maior predisposição para a mulher desenvolver estenose mitral.<sup>11</sup>

Inicialmente, demonstrou-se a presença de marcadores genéticos em linfócitos B de pacientes com FR, que seriam transmitidos de forma autossômica recessiva e não relacionados com os genes do sistema HLA. O primeiro marcador identificado foi chamado de antígeno 883 (descrito em 1979 por Patarroyo),<sup>19</sup> e estaria presente em 71%-75% dos indivíduos com FR. O risco relativo de pessoas com esse marcador apresentarem a FR seria 12 vezes maior do que as pessoas que não o possuísem. Estudos subsequentes demonstraram 3 sítios antigênicos que foram identificados por anticorpos monoclonais. Os chamados 83S19.23 (quase idêntico ao aloantígeno 883) e 56S10 (identifica a maioria dos indivíduos 883 negativos), estão presentes em 95% dos pacientes com FR.<sup>11</sup> O terceiro anticorpo, identificado em 1990 por Zabrieskie *et al.*, também se dirige especificamente contra antígenos do linfócito B, e é chamado D8/17. Está presente em 90%-100% dos pacientes com FR, e em apenas 13,9% dos controles sem FR.<sup>20</sup>

Em 1991, estudos sobre o sistema HLA observaram que apenas os antígenos de classe II teriam associação com a FR.

Várias etnias foram estudadas mostrando participação de diferentes alelos dos antígenos HLA-DR (DR1, DR2, DR3, DR4, Drw6, DR7, Drw53, DRB1). Esses estudos destacaram a participação dos antígenos DR7 e DRw53 como marcadores de susceptibilidade para a população brasileira.<sup>21</sup> Mais tarde (2007), observa-se a participação de HLA de classe III.<sup>18</sup> O polimorfismo do gene TNFA que codifica o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) pode estar envolvido no risco de desenvolvimento de cardite. Dois alelos, 308A e 238A, são identificados como fatores de susceptibilidade. O primeiro está associado com lesão mitral mais grave, e o segundo com cardite leve e lesão de valva aórtica. Alelos do sistema HLA-DQ também estão associados ao desenvolvimento de cardite nos pacientes com FR.<sup>22</sup>

### RESPOSTA IMUNE NA DOENÇA REUMÁTICA

A doença é mediada por resposta autoimune celular e humoral, e o comportamento clínico e evolutivo baseia-se em mecanismos de hipersensibilidade, que podem ser comprovados por várias observações.<sup>17,23</sup> A evolução se processa em 3 fases distintas: a infecção estreptocócica, a fase intermediária assintomática e a terceira fase, que surge como uma complicação tardia, ligada à formação de anticorpos.

A incidência da doença é rara abaixo dos 3 anos de idade, o que é condizente com o tempo de desenvolvimento dos órgãos formadores de anticorpos.

Os indivíduos com FR apresentam, geralmente, títulos de anticorpos antiestreptocócicos mais elevados e por tempo mais prolongado do que pacientes com estreptococcia não complicada.

Há aumento dos níveis de imunoglobulinas, principalmente IgG e IgA.

Há anticorpos anticélulas dos núcleos da base e anticorpos contra proteínas ribossômicas do SNC.



Linfócitos T CD4+ estão aumentados na fase aguda da doença associados a aumento de interleucinas e redução de linfócitos T CD8+.

Várias interleucinas e TNF estão aumentados no tecido acometido.

Descreve-se uma alteração da função dos fagócitos mononucleares promovendo uma fagocitose defeituosa. Isso funcionaria como um círculo vicioso, mantendo imunocomplexos circulantes que se associam à redução de CD8+ e aumento de CD4+.

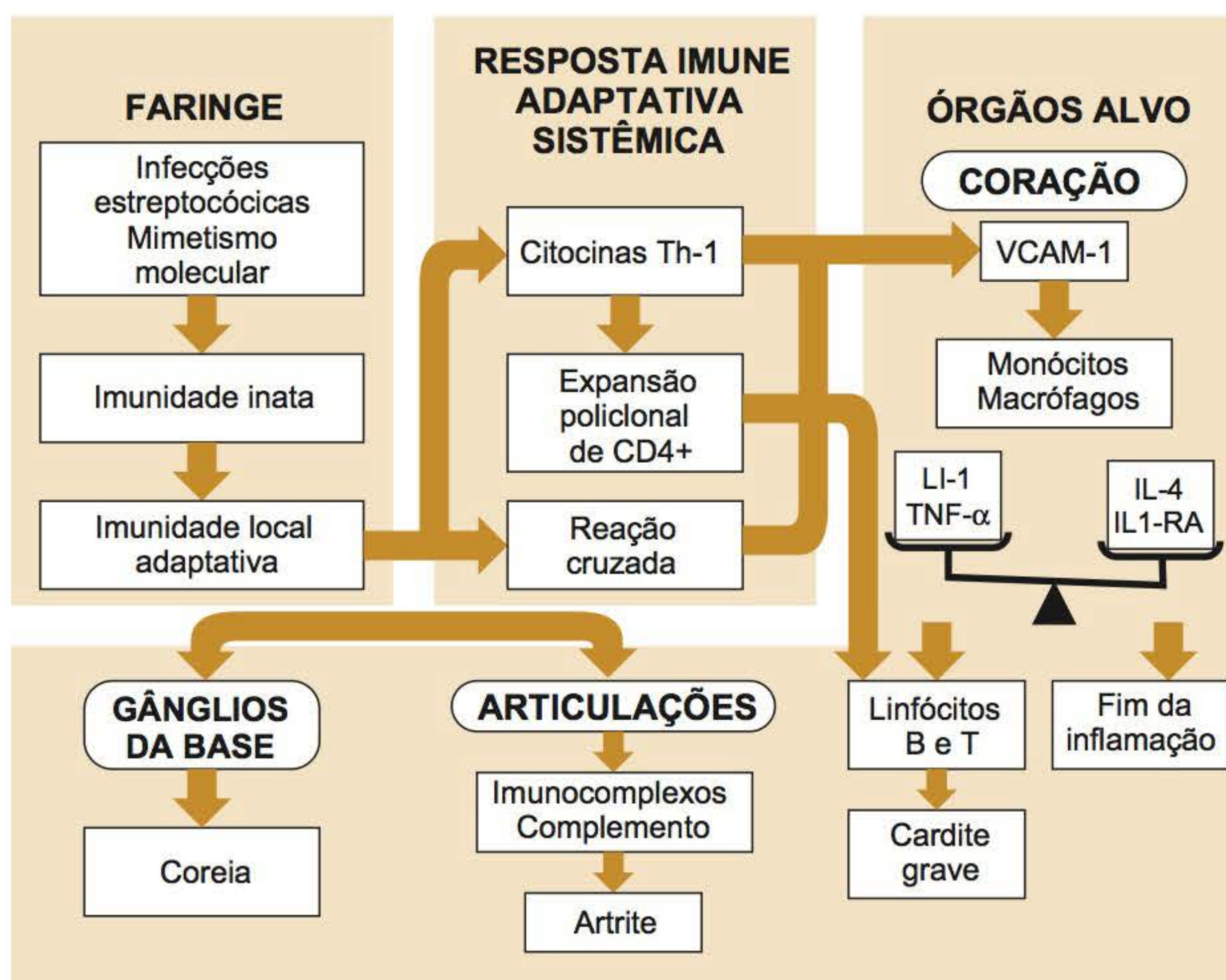
A resposta imune inata proporciona defesa imediata contra infecção, pelo recrutamento de células imunes para o local da infecção e ativação do sistema imune adaptativo. Este determina a apresentação do antígeno, a produção de citocinas e ativação da cascata do complemento. Em indivíduos com FR, o sistema imune adaptativo desempenha um papel importante na manutenção e na expansão da inflamação que leva ao dano tissular. Essa resposta imune nesses pacientes é mais grave e duradoura.<sup>24</sup>

A produção de citocinas influencia de forma decisiva a resposta imune nos pacientes com FR. O número aumentado de linfócitos T CD4+ no sangue periférico de pacientes com cardite está ligado ao aumento de interleucina 1 (IL-1), TNF- $\alpha$  e IL-2 no soro. No tecido cardíaco de pacientes com cardiopatia reumática grave há predomínio de células mononucleares secretoras de TNF- $\alpha$  e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) (padrão Th1), enquanto raras células mononucleares infiltrantes das valvas produzem IL-4. Portanto, a baixa produção de IL-4 está associada com a progressão das lesões valvares na cardiopatia reumática crônica (CRC), enquanto no miocárdio, onde há grande número de células produtoras de IL-4, ocorre cura da miocardite após algumas semanas.<sup>23,24</sup>

Estudos histológicos de pacientes com cardite e CRC mostraram células plasmáticas cercadas por linfócitos T CD4+ próximos a fibroblastos, sugerindo interação entre a célula plasmática (linfócito B) e o linfócito T. Os nódulos de Aschoff, considerados patognomônicos da cardite reumática, são compostos por agregados de células semelhantes a macrófagos e monócitos, que exercem a função de células apresentadoras de antígeno para as células T. Várias citocinas pró-inflamatórias são produzidas nas diversas fases evolutivas dos nódulos de Aschoff. Dessa forma, além da reação cruzada inicial, há apresentação continuada de antígenos no sítio da lesão, o que amplifica a resposta imune e a ativação de grande número de clones autorreativos de linfócitos T.<sup>16</sup>

À luz do conhecimento atual, um modelo da fisiopatologia da FR poderia ser proposto (Figura 31.2):

1. Uma infecção da faringe pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A com epítomos similares a estruturas humanas (mimetismo molecular) estimula a imunidade inata que, por sua vez, estimula a imunidade adaptativa.
2. Há produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias e anticorpos, alguns deles com capacidade de reagir de forma cruzada com epítomos da bactéria.
3. As citocinas agem ativando e expandindo múltiplos clones de linfócitos.
4. Nas articulações os anticorpos precipitam-se em forma de imunocomplexos e provocam uma artrite induzida por complemento.
5. Alguns anticorpos reconhecem os neurônios dos núcleos da base estimulando a secreção de dopamina, responsável pela coreia.
6. Anticorpos contra estruturas cardíacas, especialmente as que derivam da miosina, tropomiosina e laminina promovem o



**FIGURA 31.2** Fisiopatologia da febre reumática. Adaptado de Azevedo et al.<sup>24</sup>



recrutamento de macrófagos e monócitos pelas moléculas de adesão.

7. Estas células mononucleares produzem ampla variedade de citocinas que agem localmente, exercendo efeito pró-inflamatório e anti-inflamatório.
8. O equilíbrio entre estas citocinas poderá ser influenciado pelos fatores genéticos do hospedeiro e determinar o local e o grau da reação inflamatória gerada.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da FR é clínico. Não existe exame laboratorial ou de imagem patognomônico da doença. Em 1944, o Dr. T. Duckett Jones<sup>25</sup> elaborou critérios para orientar o diagnóstico, que sofreram revisões pela Academia Americana de Cardiologia em 1965, 1984 e 1992.<sup>1</sup> Esses critérios foram criados para evitar excesso de diagnósticos de FR e continuam sendo considerados o padrão ouro para o diagnóstico do primeiro surto da doença (Tabela 31.1). A divisão dos critérios em maiores e menores é baseada na especificidade e não na frequência da manifestação. Outros sinais e sintomas, como epistaxe, dor abdominal, anorexia, fadiga, perda de peso e palidez podem estar presentes, mas não estão incluídos entre as manifestações menores dos critérios de Jones.<sup>25</sup>

O diagnóstico de FR aguda é sugerido na presença de 2 critérios maiores, ou 1 critério maior e 2 menores, associados a uma evidência de infecção prévia pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A. A última revisão (1992)<sup>1</sup> estabeleceu, pela primeira vez, as diretrizes para o diagnóstico do surto inicial da FR. Essa revisão não tem a intenção de diagnosticar CRC ou de avaliar a atividade reumática. Portanto, história de febre reumática prévia e cardiopatia reumática crônica foram eliminadas desses critérios. Existem 2 situações nas quais os critérios de Jones não são aplicáveis: a coreia de Sydenham e a cardite de início insidioso. Podem ocorrer depois de meses da infecção aguda, quando as provas inflamatórias e a antiestreptolisina O (ASTO) já normalizaram. O surto da febre reumática aguda raramente

**TABELA 31.1** Critérios para o diagnóstico de febre reumática aguda<sup>1</sup>

Critérios para o diagnóstico do surto inicial de febre reumática (revisado dos Critérios de Jones, 1992)	
<b>Critérios maiores</b>	<b>Critérios menores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardite</li> <li>• Artrite</li> <li>• Coreia</li> <li>• Eritema marginado</li> <li>• Nódulo subcutâneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Febre</li> <li>• Aumento VHS</li> <li>• Aumento PCR</li> <li>• Aumento intervalo PR ao ECG</li> </ul>
<b>Evidência de infecção prévia pelo estreptococo do Grupo A:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASTO elevado ou em elevação ou outro anticorpo antiestreptocócico</li> <li>• Cultura de orofaringe ou teste rápido de estreptococo positivo</li> </ul>	

VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; ECG: eletrocardiograma; ASTO: antiestreptolisina O.

dura mais de três meses. Quando a cardite se mantém por 6 meses ou mais, é classificada como febre reumática crônica.

Os critérios de Jones, revistos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e publicados em 2004, destinam-se também ao diagnóstico das recorrências da FR em pacientes com CRC estabelecida<sup>5</sup> (Tabela 31.2).

## QUADRO CLÍNICO

### CRITÉRIOS MAIORES

#### Artrite

É a manifestação clínica mais frequente da febre reumática aguda, ocorrendo em cerca de 75% dos pacientes. Quando típica, acomete as grandes articulações (joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos) de forma migratória, surgindo em novas regiões à medida que outras vão se normalizando, sem qualquer orientação definida de progressão centrífuga ou centrípeta.

**TABELA 31.2** Critérios da Organização Mundial da Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseados nos critérios de Jones modificados)<sup>5</sup>

Categorias diagnósticas	Critérios
Primeiro episódio de febre reumática*	2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior
Recorrência de febre reumática em paciente sem doença cardíaca reumática estabelecida†	2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior
Recorrência de febre reumática em paciente com doença cardíaca reumática estabelecida‡	2 critérios menores mais a evidência de infecção estreptocócica anterior
Coreia de Sydenham Cardite reumática de início insidioso‡	Não é exigida a presença de outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior
Lesões valvares crônicas da CRC: diagnóstico inicial de estenose mitral pura ou dupla lesão mitral e/ou doença na valva aórtica, com características de envolvimento reumático§	Não há necessidade de critérios adicionais para o diagnóstico de CRC

CRC: cardiopatia reumática crônica.

\*Pacientes podem apresentar apenas poliartrite ou monoartrite + 3 ou mais sinais menores + evidência infecção estreptocócica prévia. Esses casos devem ser considerados como “febre reumática provável” e orientados a realizar profilaxia secundária, sendo submetidos a avaliações cardiológicas periódicas;

†Endocardite infecciosa deve ser excluída; ‡Alguns pacientes com recidivas não preenchem esses critérios; §Cardiopatia congênita deve ser excluída.

Fonte: OMS, 2004.<sup>5</sup>



Atualmente, observa-se menos esse padrão de comportamento, principalmente pela introdução precoce dos anti-inflamatórios. As pequenas articulações das mãos e pés, coxofemorais e coluna cervical podem ser afetadas, sendo que o acometimento desse segmento da coluna tem sido relatado com frequência maior.

A dor é de grande intensidade e desproporcional aos demais achados da inflamação, levando à incapacidade funcional, uma das características que a diferencia da artrite idiopática juvenil. A artrite costuma ser mais comum e mais intensa em adultos jovens (100% no primeiro surto) quando comparada aos adolescentes (82%) e crianças (66%). É mais sintomática na primeira semana, podendo persistir de forma leve por mais 1 ou 2 semanas. A duração em cada articulação, geralmente, é de 1 a 5 dias.<sup>26</sup>

A observação de manifestações articulares atípicas pode ocorrer em até 47% dos casos, com duração do surto e padrão de resposta aos anti-inflamatórios não hormonais similares aos das artrites crônicas, o que vem dificultar o diagnóstico diferencial.<sup>27-29</sup>

A artrite reativa pós-estreptocócica é uma artrite aguda, que ocorre após uma infecção pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A, sem cardite, nódulos ou eritema no surto inicial. A descrição da artrite pós-estreptocócica difere da artrite da FR pelo menor período de latência após a infecção estreptocócica (1 a 10 dias), pela maior duração das manifestações articulares (em média 2 meses) e pela má resposta aos anti-inflamatórios não hormonais. Atualmente, a proposta é que a artrite reativa pós-estreptocócica seja tratada como FR, com indicação de profilaxia secundária, especialmente em países onde a prevalência da FR é alta, pois já se observou um aumento no diagnóstico de manifestações cardíacas tardias neste grupo.<sup>30,31</sup>

A artrite, na apresentação clássica da FR ou na forma das artrites reativas, evolui para cura em períodos variáveis de tempo, sem deixar sequelas. Entretanto, a artropatia de Jaccoud é considerada uma sequela rara de surtos repetidos de FR, caracterizando-se por desvio ulnar, subluxação e flexão das articulações metacarpofalangeanas e hiperextensão das interfalangeanas proximais. Não é uma verdadeira sinovite e sim uma fibrosite periarticular.<sup>32</sup>

O uso de anti-inflamatórios em quadros articulares iniciais prejudica a observação evolutiva da artrite como poliarticular e migratória. Seria interessante, dentro do possível, aguardar 72 horas do início do quadro articular, para que essas características pudessem ser definidas com clareza. Histórias mal definidas de quadros articulares pregressos, artralguas inespecíficas, e dores não articulares dos membros, são por vezes valorizadas indevidamente, em especial quando acompanhadas de alterações das provas de fase aguda e/ou evidência de estreptococcia anterior. Queixas osteoarticulares benignas são frequentes na infância e podem se confundir com sinais clínicos (artrite/artralgia) dos critérios de Jones modificados. A análise do líquido sinovial revela um líquido inflamatório. É raramente solicitada nos pacientes com FR e seria útil apenas para excluir artrite séptica, quando for o caso.

### Cardite

É a manifestação mais importante já que é a única que pode provocar a morte na fase aguda e deixar sequelas. Ocorre, clinicamente, em cerca de 50% dos casos, mas pode-se diagnosticar

uma incidência maior quando se utiliza a ecoDopplercardiografia para estabelecer o diagnóstico de lesão valvar na ausência de achados ao exame físico.<sup>33,34</sup>

Trata-se de uma pancardite. Os principais sinais clínicos são: taquicardia, sopros, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, atrito pericárdico. A endocardite (valvulite) é mais comum e está presente em quase todos os pacientes quando a cardite ocorre. Sopro cardíaco é o achado mais frequente. A pericardite é a manifestação mais rara, e quase nunca ocorre como manifestação isolada. As válvulas mais acometidas são a mitral e a aórtica, e durante o surto agudo a lesão é de regurgitação. A estenose leva anos para se desenvolver. A regurgitação mitral produz um sopro holossistólico, mais audível no ápice, com irradiação para a axila e abafamento da primeira bulha. É de alta frequência, e não muda com a respiração ou a posição do paciente. Pode estar acompanhado do sopro de Carey-Coombs, que é apical, mesodiastólico, de baixa frequência, e que resulta do fluxo sanguíneo aumentado através da valva mitral durante a fase de enchimento ventricular. O sopro da regurgitação aórtica é protodiastólico, de alta frequência, decrescente, melhor audível na borda esternal esquerda.

A cardiomegalia indica, geralmente, miocardite e/ou endocardite. Os sinais clínicos são a taquicardia e o desvio do ictus. Confirma-se pelo estudo radiológico do tórax e pelo ecocardiograma. A miocardite, na ausência de envolvimento valvar, não deve ser considerada como de origem reumática. A insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer nas crianças pequenas com febre reumática aguda ou naquelas com recidiva da doença que já apresentam lesões hemodinamicamente mais significativas. As queixas são de dispneia, tosse, dor torácica e anorexia. Ao exame físico observa-se taquicardia, hepatomegalia, ritmo de galope, edema e crepitações pulmonares basais. A pericardite é diagnosticada por atrito e/ou efusão pericárdica.<sup>26</sup>

### Coreia

Descrita em 1684 por Thomas Sydenham, indica o envolvimento do SNC pela doença. Sua incidência varia de 10%-30%, e as meninas são afetadas com maior frequência do que os meninos. O período de incubação é mais longo do que o das demais manifestações da FR variando de 1 a 6 meses, e pode ocorrer de modo isolado. Nesses casos, os pacientes podem não mais apresentar alterações dos exames laboratoriais, mas permanecem com risco de desenvolver lesão cardíaca. Devem receber profilaxia primária para erradicar o estreptococo e a secundária para prevenir recorrências. Cerca de 30% dos pacientes com coreia evoluem com cardite crônica.<sup>5</sup>

Caracteriza-se por movimentos não coordenados e involuntários, fraqueza muscular e labilidade emocional. Os músculos das extremidades e da face são os mais acometidos. A escrita costuma tornar-se confusa (um modo aconselhável de observar a evolução do paciente é pedir-lhe que desenhe uma espiral ou o próprio nome em uma folha de papel a cada consulta). A fala pode ficar incompreensível. Os movimentos involuntários são exacerbados por estresse, esforço e cansaço, e desaparecem durante o sono. É uma condição autolimitada e de duração variável. Melhora com 1 a 2 semanas, mas a cura completa pode levar meses. Raramente, os sintomas reaparecem durante um



período de anos, e a intercorrência de outras doenças pode causar exacerbações da coreia.<sup>26</sup>

Em um estudo realizado na Clínica de Movimentos Anormais da Universidade Federal de Minas Gerais demonstrou-se que todos os pacientes com coreia de Sydenham ativa apresentavam anticorpos antinúcleos da base. Esses anticorpos antineuronais podem cruzar a barreira hematoencefálica e, no putâmen, levar à liberação de dopamina responsável pelos movimentos anormais.<sup>35</sup>

Em 1998, investigadores propuseram a hipótese que desordens obsessivo-compulsivas e/ou tiques em crianças poderiam ocorrer por um processo autoimune pós-estreptocócico, e sugeriram o acrônimo Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disease Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). Caracteriza-se por manifestações neuropsiquiátricas semelhantes àquelas que ocorrem na coreia reumática, porém do modo isolado, com início abrupto e período de latência muito menor (poucos dias a uma semana) após colonização da orofaringe pelo estreptococo  $\beta$ -hemolítico. Diferentemente da coreia, esses pacientes apresentam-se com tiques, síndrome de Tourette, comportamento obsessivo compulsivo, sem movimentos não coordenados e sem qualquer outra manifestação clínica própria da FR. Não há associação entre FR e PANDAS e, portanto, não há indicação de profilaxia secundária. São consideradas doenças distintas, com mesma etiologia e com diferentes apresentações clínicas.<sup>36-38</sup>

### Eritema marginado

Sua incidência varia de 5%-13%. É mais frequente nos pacientes com cardite e nódulos subcutâneos. É mais comum nos estágios iniciais da doença. São lesões maculares, eritematosas, que tomam um aspecto rendilhado com o centro mais claro, não pruriginosas, não endurecidas, indolores, de duração transitória e caráter recidivante. Os locais mais comumente acometidos são o tronco e região proximal dos membros. Não ocorrem em face (Figura 31.3).<sup>26</sup>

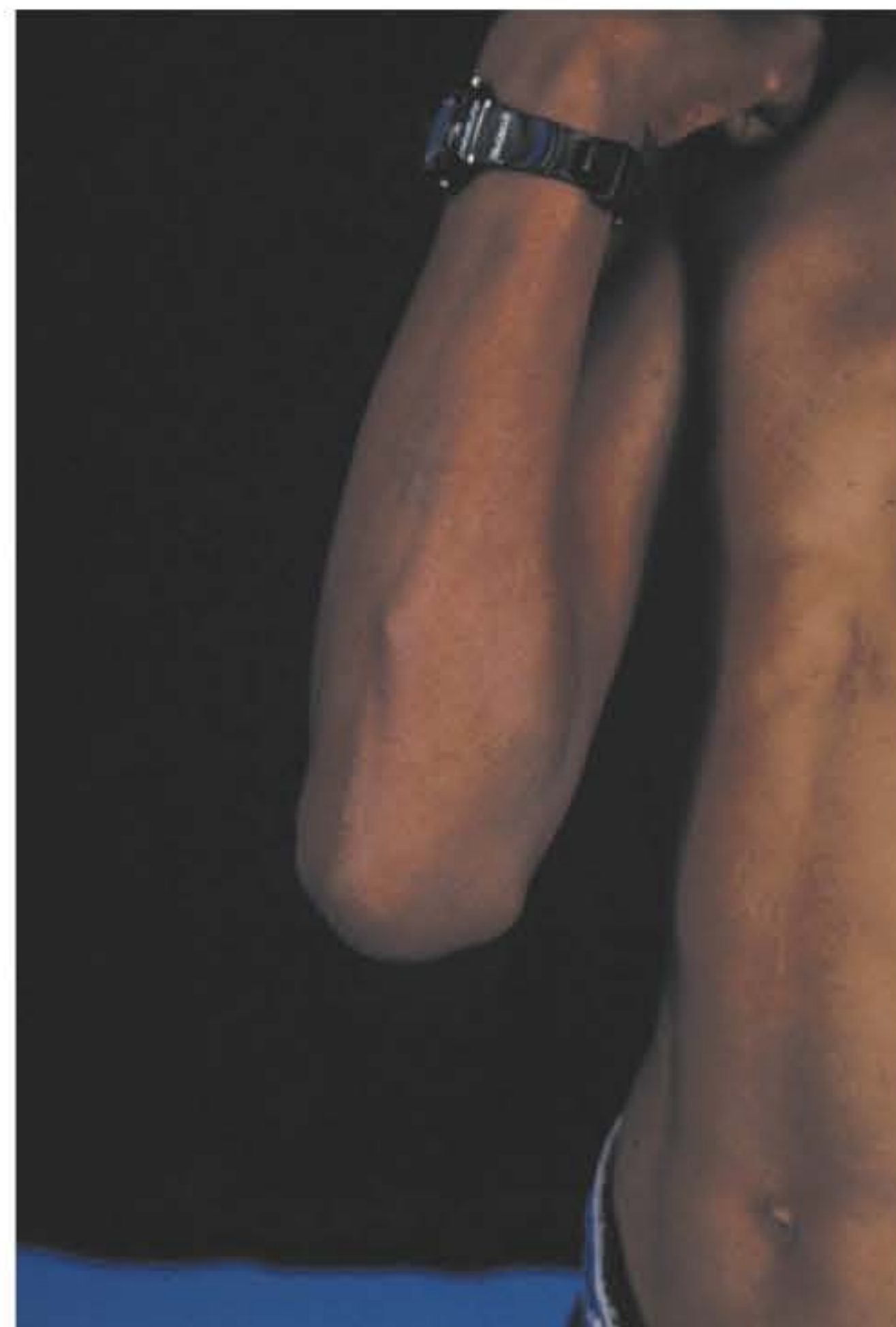
### Nódulos subcutâneos

São raros e sua frequência gira em torno de 8%. Ocorrem tardiamente, quase que exclusivamente nos pacientes com cardite grave. Firmes, indolores e móveis, com tamanho variando de



**FIGURA 31.3** Eritema marginado (cortesia da Dra. Maria Odete Hilário).

alguns milímetros até 1 ou 2 cm. São encontrados nas superfícies extensoras dos tendões próximas às proeminências ósseas como cotovelos, joelhos, tornozelos, processos espinhosos vertebrais, couro cabeludo e fronte. Duram 1 ou 2 semanas, raramente mais de 1 mês.<sup>26</sup>



**FIGURA 31.4** Nódulo subcutâneo em face extensora de cotovelo.

### CRITÉRIOS MENORES

- Febre alta (39°C) está, geralmente, presente no início da doença. Torna-se mais baixa com o passar dos dias. Pode durar até 3 semanas, e desaparece mesmo sem tratamento.
- Artralgia pode vir isolada sem os demais sinais inflamatórios. A dor é de grande intensidade, podendo levar à incapacidade funcional. Não pode ser usada como critério menor quando a artrite estiver presente.<sup>26</sup>

### EXAMES LABORATORIAIS

Existem 2 tipos de exames de laboratório que são úteis no diagnóstico e no acompanhamento do estado evolutivo da febre reumática aguda: os que revelam infecção anterior por estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A, e aqueles que avaliam o estado inflamatório sistêmico presente (reações de fase aguda ou provas de atividade inflamatória).

### EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO PELO ESTREPTOCOCO DO GRUPO A

A dosagem da ASTO mede a habilidade do soro em neutralizar a estreptolisina O. O teste dá como resultado a mais alta diluição na qual o soro do paciente inibe a lise das hemácias.



Os valores normais da ASTO podem variar com idade, época do ano, localização geográfica e prevalência de infecções estreptocócicas. Observa-se que crianças com idade inferior a 4 anos não apresentam elevações dos títulos de ASTO. Em nosso meio, considera-se como limite normal a cifra de 333 UTodd para crianças abaixo de cinco anos de idade, e de 500 UTodd para indivíduos acima dessa idade. A resposta tende a ser mais intensa naqueles indivíduos que já apresentaram maior número de exposições ao agente bacteriano.

Na vigência de uma estreptococcia complicada com FR, a elevação dos títulos surge dentro de 7 a 12 dias após a infecção inicial e atinge o máximo ao fim de 4 a 6 semanas. Depois declinam lentamente, em 1 a 2 meses, podendo demorar até 12 meses para normalizarem-se. Cerca de 80% dos pacientes com FR aguda tem ASTO elevada. Aqueles pacientes que apresentam títulos em valores normais deveriam ter outros anticorpos pesquisados. No entanto, métodos de pesquisa dos outros anticorpos não estão disponíveis em nosso meio. A dosagem seriada ou “curva” da ASTO é uma estratégia importante. Dosa-se a ASTO em intervalos de 2 a 3 semanas, e acompanha-se sua elevação, que pode aumentar em 2 diluições ou mais. Os títulos da ASTO tendem a ser mais elevados e podem se manter assim por mais tempo nos indivíduos com FR, diferentemente de seu comportamento nos casos de amigdalites não complicadas. Entretanto, não podem ser considerados como diagnóstico de FR, e nem configuram medidas de gravidade ou atividade da doença. Apoiam apenas a presença de uma infecção estreptocócica prévia.<sup>39</sup>

Outro exame que evidencia infecção estreptocócica prévia é a cultura de orofaringe, quando positiva para o estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A. Esse teste é positivo apenas em cerca de 30% dos pacientes quando é feito o diagnóstico de FR, pois durante o período de latência os mecanismos de defesa do hospedeiro normalmente conseguem erradicar o micro-organismo da orofaringe. Além disso, vários pacientes recebem antibiótico antes do diagnóstico de FR ser considerado, o que torna o isolamento do micro-organismo menos provável. Deve-se lembrar que, na vigência de um teste positivo, há crianças saudáveis, portadoras do agente bacteriano, que se comportam como hospedeiro. Alguns testes rápidos para a detecção do estreptococo na orofaringe têm sido usados. São bastante sensíveis, mas não muito específicos.<sup>26</sup>

## PROVAS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

Também chamadas de provas de fase aguda, são inespecíficas e não dão diagnóstico de FR, revelam apenas a existência de uma atividade inflamatória no organismo.

- **Velocidade de hemossedimentação (VHS):** tem aumento precoce e acentuado. Sofre interferência de complicações da FR, como a insuficiência cardíaca congestiva e a anemia. Não é útil para seguir atividade da doença. Pode diminuir com o uso de anti-inflamatórios ou persistir elevada apesar do controle do surto. Consideram-se como normais os valores até 20 mm na primeira hora.
- **Proteína C reativa (PCR):** eleva-se no início do processo reumático em todos os pacientes nas 2 primeiras semanas. Se estiver normal nesse período, deve-se pensar em outro diagnóstico. Normaliza-se precocemente e pode sofrer alterações

durante o processo de melhora. Nesses casos, deve-se pensar na possibilidade de redução prematura da terapêutica, exacerbação da atividade da doença ou presença de outra enfermidade associada. Não é medida útil para avaliar a atividade e acompanhar evolução da doença.

- **Alfa-1 glicoproteína ácida:** é uma proteína induzida por processo inflamatório agudo, principal componente das mucoproteínas. Eleva-se precocemente, já no final da primeira semana, e seus desvios permanecem enquanto a doença se mantém. Não sofre influência dos anti-inflamatórios, portanto, é um bom exame para acompanhar o período de atividade da doença. Pode aumentar após injeção de Penicilina Benzatina, devendo-se ter o cuidado para não dosá-la logo depois da administração do medicamento. Raramente seus valores podem se manter elevados por longos períodos sem causa aparente. Substitui a dosagem de mucoproteínas.

É importante ressaltar que qualquer combinação das provas laboratoriais de fase aguda deve ser considerada como apenas uma manifestação menor da FR.<sup>26</sup>

## HEMOGRAMA

Geralmente, ocorre leucocitose pouco acentuada, podendo haver desvio para a esquerda, com eosinofilia e monocitose. Anemia hipocrômica, normocítica ou discretamente microcítica pode estar presente.

## EXAMES DE IMAGEM

O estudo radiológico do tórax é útil na avaliação do tamanho da área cardíaca. Entretanto, o exame normal não exclui a presença de cardite. Exames seriados auxiliam na determinação da ocorrência de aumento cardíaco e da presença de pericardite. Os casos de cardite com valvulite pura (endocardite) devem cursar com área cardíaca normal ou propiciar aumento discreto e isolado das cavidades esquerdas. A presença de miocardite leve associada não altera substancialmente tal situação. Casos de cardite grave evoluem com aumento acentuado e incharacterístico da área cardíaca, notando-se crescimento predominante das cavidades esquerdas e aumento variável das direitas, este último dependendo da presença e gravidade de hipertensão pulmonar. Esta é identificada pela clássica inversão vascular pulmonar. Sinais de congestão pulmonar, como aumento do leito vascular e edema intersticial, confirmam a presença de insuficiência cardíaca.

Em pacientes com coreia de Sydenham, a ressonância nuclear magnética do encéfalo, via de regra, é normal. Há descrição de aumento da intensidade de sinal no núcleo caudado, que parece se relacionar com alterações patológicas já descritas em séries de pacientes, como inflamação, oclusão dos vasos e necrose nas fases precoces da doença, e lesões degenerativas nas formas crônicas.<sup>4</sup>

## ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma (ECG) não apresenta alterações específicas ou patognomônicas na FR aguda. A única alteração pode ser



uma taquicardia sinusal. O exame normal não exclui a presença de cardite ativa. O alongamento do intervalo PR é uma das anormalidades mais importantes, considerado inclusive um critério menor para o diagnóstico de cardite. Ele geralmente varia com a idade do paciente e com a frequência cardíaca. Sua avaliação deve ser feita de acordo com tabelas específicas. Na clínica podem ser considerados como anormais os valores que ultrapassam 0,18 segundo em crianças e 0,20 segundo em adultos. A frequência desse achado é muito variável (22,6%-33%), e é provável que a incidência seja maior nos casos submetidos a exames repetidos e seriados. O ECG deve ser solicitado em todos os pacientes com suspeita de FR e repetido para registrar o retorno à normalidade.

O aumento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) tem sido considerado como uma das mais comuns alterações eletrocardiográficas na FR aguda, ocorrendo em 40% dos casos. Essa anormalidade merece atenção porque identifica doença ativa com presença de cardite. Alterações difusas e inespecíficas de repolarização (retificação do segmento ST, inversão de onda T) são frequentes, e ocorrem na presença de miocardite. Podem ser transitórias ou estar ausentes, mesmo na vigência de miocardite. Arritmias são vistas ocasionalmente. Têm caráter benigno e autolimitado, sendo que a mais frequente é a extrasístolia ventricular e supraventricular. O supradesnivelamento do segmento ST de mais de 1,5 mm nas derivações precordiais sugere o diagnóstico de pericardite.<sup>26,40</sup>

## ECOCARDIOGRAMA

O advento da ecoDopplercardiografia contribuiu muito para avaliação da cardite reumática, promovendo seu diagnóstico inclusive naqueles pacientes sem qualquer sintomatologia clínica. É um exame importante no seguimento dos pacientes para definição de sequelas e é útil no momento da definição da interrupção da profilaxia secundária. O ecocardiograma bidimensional é um importante método para a avaliação da anatomia cardíaca e o Doppler define de forma acurada as características do fluxo sanguíneo. Através do exame ecoDopplercardiográfico avalia-se o tamanho das câmaras cardíacas, textura (presença de espessamento e nódulos) e a mobilidade dos folhetos valvares, presença e o grau da miocardite pela contratilidade miocárdica e a fração de ejeção, presença e a gravidade da regurgitação mitral, aórtica e tricúspide, presença de pericardite e o tamanho do derrame pericárdico, presença de vegetações em valva mitral que poderiam sugerir o diagnóstico de endocardite bacteriana.<sup>41,42</sup>

A grande sensibilidade da técnica Doppler tem demonstrado a presença de regurgitação mitral e tricúspide em crianças sem qualquer outra evidência de doença cardíaca, denominada regurgitação fisiológica, cujas características são diferentes da regurgitação que resulta da FR. Em crianças, as valvas que mais frequentemente mostram regurgitação fisiológica são a tricúspide e a mitral. A regurgitação aórtica é sempre patológica.<sup>43</sup>

O exame ecoDopplercardiográfico pode mostrar lesão valvar de regurgitação em pacientes com FR que apresentam ausculta cardíaca normal, o que tem sido chamado de cardite

**TABELA 31.3** Critérios ecoDopplercardiográficos para o diagnóstico de valvite subclínica<sup>46</sup>

Tipo	Critérios*
Regurgitação mitral*	Jato regurgitante holossistólico para o átrio esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e com extensão > 1 cm; padrão em mosaico e identificado no mínimo em dois planos
Regurgitação aórtica*	Jato regurgitante holodiastólico para o ventrículo esquerdo com velocidade de pico > 2,5 mm/s e identificado no mínimo em dois planos

\*Espessamento dos folhetos valvares aumenta a especificidade dos achados.

subclínica. Esse diagnóstico indica que o coração pode estar acometido precocemente, na fase aguda do primeiro surto de FR, mesmo na ausência de manifestações clínicas.<sup>44,45</sup> Por outro lado, como o ecoDopplercardiograma não permite a definição da etiologia da lesão, a interpretação do resultado desse exame, para o diagnóstico de lesão valvar reumática, deve ser feita em conjunto com a avaliação dos aspectos do quadro clínico, das alterações laboratoriais e da evolução<sup>46</sup> (Tabela 31.3). Estudos com acompanhamento por longo prazo de pacientes com cardite subclínica mostram que esses quadros podem evoluir para formas crônicas, justificando, portanto, profilaxia primária e secundária.<sup>29,47,48</sup> A duração da profilaxia secundária segue as orientações sugeridas para a presença de cardite. Assim, a OMS recomenda, nas áreas em que a doença é endêmica, a utilização da ecocardiografia para diagnosticar cardite subclínica.<sup>5</sup>

Na fase aguda da doença, a regurgitação mitral é a alteração mais frequente. Para uma maior especificidade do diagnóstico ecocardiográfico da regurgitação mitral é necessário que alterações valvares morfológicas também estejam presentes. A regurgitação mitral é causada por dilatação ventricular, dilatação do anel mitral e pelo prolapso mitral. Ruptura de cordoalha envolvendo o folheto anterior pode ocorrer excepcionalmente. A regurgitação aórtica é a segunda lesão mais frequente, e lesões valvares obstrutivas não ocorrem nos episódios iniciais da FR. Espessamento valvar é frequente, e têm sido observados nódulos valvares focais que desaparecem durante a evolução. O diagnóstico da valvite não deve ser baseado em lesões isoladas do lado direito do coração.<sup>46</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da artrite da FR é extenso: artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, artropatias soronegativas, artrite pós-estreptocócica, doença de Lyme, infecções viróticas e bacterianas, septicemias, endocardite bacteriana, anemia falciforme, leucemia linfoblástica aguda e linfoma. Na presença de cardite ou pericardite deve-se considerar o diagnóstico de miocardite viral, endocardite bacteriana, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil na forma sistêmica e cardiopatias congênitas (Tabela 31.4).<sup>49</sup>



**TABELA 31.4** Diagnóstico diferencial das principais manifestações da febre reumática<sup>26</sup>

Artrite	Cardite	Coreia	Nódulos subcutâneos	Eritema marginado
<b>Infecciosas:</b> virais: rubéola, caxumba, hepatite  <b>Bacterianas:</b> gonococos, meningococos, endocardite bacteriana  <b>Reativas:</b> pós-entéricas ou pós-infecções urinárias  <b>Doenças hematológicas:</b> anemia falciforme Neoplasias: leucemia linfoblástica aguda  <b>Doenças reumáticas:</b> lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil, vasculites	<b>Infecciosas:</b> virais: pericardites e perimiocardites  <b>Doenças reumáticas:</b> artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico  <b>Outros:</b> sopro inocente, sopro anêmico, aorta bicúspide, prolapso de valva mitral	<b>Infecciosas:</b> encefalites virais  <b>Doenças reumáticas:</b> lúpus eritematoso sistêmico  <b>Outros:</b> síndrome antifosfolípide, coreia familiar benigna	<b>Doenças reumáticas:</b> artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico  <b>Outros:</b> nódulos subcutâneos benignos	<b>Infecciosas:</b> septicemias  <b>Reações a drogas</b>  <b>Doenças reumáticas</b>  <b>Idiopático</b>

## TRATAMENTO

O melhor tratamento da FR é a profilaxia primária, que se baseia no diagnóstico precoce e tratamento adequado das infecções estreptocócicas de orofaringe. Estas devem ser tratadas nos primeiros dias, pois sua persistência por mais de 1 semana acarretará, nos indivíduos susceptíveis, o desencadeamento do processo imunológico responsável pelo quadro agudo da FR. A amigdalectomia não altera o curso natural da doença, portanto, não deve ser sugerida como conduta de rotina.<sup>50</sup>

O tratamento da FR aguda tem 3 objetivos básicos:

- 1) Erradicação do estreptococo.
- 2) Alívio dos sintomas.
- 3) Profilaxia secundária.

## ERRADICAÇÃO DO ESTREPTOCOCO (PROFILAXIA PRIMÁRIA)

Os pacientes com qualquer manifestação da FR aguda (incluindo a coreia isolada) devem ser tratados com agentes

antimicrobianos bactericidas para erradicar o estreptococo, mesmo que este não tenha sido isolado pela cultura. O tratamento oral deve ser mantido por, no mínimo, 10 dias. O antibiótico de escolha é a penicilina benzatina em dose única, por via intramuscular profunda, em dose de 600.000 UI para crianças até 25 kg de peso e 1.200.000 UI para pacientes acima desse peso. Outras opções para a profilaxia primária estão descritas no Tabela 31.5. Sulfa, tetraciclina e cloranfenicol não são recomendados para a erradicação do estreptococo. A história de alergia à penicilina deve ser avaliada com cuidado, pois é extremamente rara, especialmente em se tratando de população pediátrica. Deste modo, os benefícios de sua utilização na profilaxia secundária da FR sempre superam os riscos. A amigdalectomia não é medida recomendada para profilaxia primária da FR.<sup>26,50</sup>

## ALÍVIO DOS SINTOMAS

- **Repouso no leito:** na presença de poliartrite o repouso alivia a dor das articulações acometidas. Na coreia, o repouso em local calmo diminui os movimentos incoordenados. Quando

**TABELA 31.5** Erradicação do estreptococo – Profilaxia primária

Medicamento	Dose	Dose máxima	Posologia	Duração do tratamento
Penicilina v	25.000-50.000/kg/dia	2.000.000 U/dia	3 a 4 doses/dia	10 dias
Amoxicilina	25-50 mg/kg/dia	3 g/dia	2 a 3 doses/dia	10 dias
Amoxicilina/clavulanato	25-50 mg/kg/dia	3 g/dia	2 a 3 doses/dia	10 dias
Ampicilina/sulbactam (oral)	25-50 mg/kg/dia	1.500 mg/dia	2 doses/dia	10 dias
Cefalexina	25-100 mg/kg/dia	2 g/dia	4 doses/dia	10 dias
Cefadroxil	30 mg/kg/dia	2 g/dia	2 doses/dia	10 dias
Cefaclor	20-40 mg/kg/dia	4 g/dia	3 doses/dia	10 dias
Claritromicina	15 mg/kg/dia	1 g/dia	2 doses/dia	10 dias
Azitromicina	12 mg/kg/dia	500 mg/dia	Dose única/dia	5 dias
Eritromicina	30-50 mg/kg/dia	2 g/dia	4 doses/dia	10 dias



o coração está envolvido o repouso no leito reduz o trabalho cardíaco, ajuda no controle da insuficiência cardíaca e diminui as sequelas do envolvimento valvar e miocárdico. A duração do repouso varia com a gravidade das manifestações e a resolução do surto agudo. Para os pacientes com coreia deve-se manter o repouso enquanto durarem os movimentos anormais. Esses prazos podem ser observados na Tabela 31.6.

- **Artrite:** para o tratamento da artrite é preconizado o uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH). O uso do ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido recomendado ao longo dos anos para o tratamento da artrite, na dose de 100-120 mg/kg/dia, em 4 a 6 doses, máximo de 3 g. Entretanto, outros AINH (naproxeno, nimesulida, diclofenaco, meloxicam, ibuprofeno e cetoprofeno) podem ser usados na fase aguda da doença visando à melhora do quadro articular com resposta semelhante ao AAS e melhor tolerabilidade.<sup>50</sup>
- **Cardite:** exceto nas formas subclínicas, deve sempre ser tratada. Para isso a prednisona é a droga de escolha por produzir menor retenção de sódio e perda de potássio. A dose recomendada é de 1 a 2 mg/kg/dia, máximo de 60 mg/dia, por 12 semanas. Esquemas diferentes são propostos para a administração:

Dose única pela manhã, ou pode-se dividir a dose total dando-se 2/3 pela manhã e 1/3 à tarde, para respeitar o ciclo circadiano fisiológico do cortisol liberado pelas adrenais. Segundo a gravidade da cardite indicamos o seguinte esquema de tratamento:

- 1) Cardite leve: 10 dias dose plena, seguir com redução de 20% da dose a cada semana.
- 2) Cardite moderada: 15 dias dose plena, seguido de redução semanal de 20% da dose.
- 3) Cardite grave: 21 dias dose plena, com redução semanal de 20% da dose.<sup>50</sup>

O uso da pulsoterapia com corticoide é descrito em casos graves. Recomenda-se metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dose, até o máximo de 1 g, durante 3 dias consecutivos. O uso de novas doses pode ser feito, baseado na resposta clínica. Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteroides incluem acne, fâcies

**TABELA 31.6** Orientação de repouso para febre reumática aguda

Sem cardite ou somente artrite	Enquanto durarem os sintomas. Duas a 4 semanas, com liberação gradual em 2 semanas
Cardite leve/moderada	Repouso no leito por 4 a 6 semanas, com liberação gradual nas 2 a 4 semanas seguintes
Cardite grave	Repouso no leito até que os sinais de insuficiência cardíaca tenham se resolvido, com liberação gradual nas 4 a 6 semanas seguintes
Coreia	Repouso em local tranquilo, com pouca luz, enquanto durarem os sintomas. O retorno às atividades é feito gradualmente. Se houver recidiva, manter por mais tempo

cushingoide, ganho de peso e retenção hídrica, que desaparecem dentro de poucas semanas após a retirada do medicamento. Estrías podem surgir e não desaparecem com a retirada do medicamento. Quando se utiliza altas doses endovenosas, há que se ficar atento ao aumento da pressão arterial, principalmente durante a infusão do medicamento.<sup>26</sup>

A recaída pode ser minimizada ou evitada introduzindo-se AINH ao se iniciar a redução do corticoide ou imediatamente antes de interrompê-lo. A maior parte dos casos de recorrência ocorre nas duas primeiras semanas, mais frequentemente poucos dias após a redução ou interrupção do corticoide. Os casos leves caracterizam-se por febre e artralgia ou artrite leve, e alguns pacientes vão apresentar somente evidência laboratorial de atividade inflamatória. Sopros que haviam desaparecido podem reaparecer e, raramente, a recaída pode ser mais grave que o episódio inicial. As formas leves podem melhorar espontaneamente em uma ou duas semanas e não requerem tratamento.

- **Coreia:** o haloperidol, um bloqueador dos receptores dopaminérgicos, é um medicamento frequentemente utilizado. Inicia-se com 1 mg/dia, aumentando 0,5 mg a cada 3 dias, até que se consiga a remissão dos sintomas (dose máxima 5 mg/dia). Após 3 semanas sem sintomas iniciar a retirada (0,5 a 1 mg/semana) e observar. Se o paciente se mantém assintomático por mais 2 semanas após a retirada da medicação, liberar para retorno à escola e demais atividades. O haloperidol pode provocar hipercinesia tardia.

O ácido valproico, um agonista gabaérgico, é outra opção de tratamento. Usa-se a dose de 20 a 30 mg/kg/dia até o máximo de 60 mg/kg/dia. Sua ação é mais lenta, pouco perceptível nos primeiros dias, com eficácia semelhante ao haloperidol, e geralmente melhor tolerado. Redução lenta deve ser iniciada após três semanas de ausência de sintomas.<sup>26</sup>

Risperidona, um bloqueador de receptor D2 de dopamina, é geralmente eficaz em controlar a coreia. Dose inicial de 1 mg 2 vezes ao dia, com aumento de dose até 2 mg duas vezes ao dia se não houver resposta em 2 semanas. Pimozida, neuroleptico e antipsicótico de ação prolongada, como o haloperidol, bloqueiam receptores dopaminérgicos nos neurônios do SNC. É o medicamento que também pode ser utilizado no tratamento da coreia, especialmente em casos refratários. Pode ser associada ao ácido valproico. A dose inicial é de 1 a 2 mg/dia, aumentando-se a cada 2 dias, até o máximo de 0,2 mg/kg/dia. A redução gradativa da dose será baseada na melhora dos sinais e sintomas, devendo-se prolongar por período de 3 meses após a remissão. Pode causar discinesia tardia.<sup>51</sup> Para quadros de coreia grave e refratária, o uso de corticoide oral (prednisona 1 mg/kg/dia) ou venoso em pulsoterapia pode auxiliar no tratamento.<sup>52</sup>

## PROFILAXIA SECUNDÁRIA

A profilaxia secundária com aplicação continuada de antibióticos bactericidas ou bacteriostáticos tem como objetivo evitar novas infecções, prevenindo assim novos surtos de FR que poderiam provocar lesões valvares, ou agravar as sequelas cardíacas já existentes. A droga de escolha continua sendo a penicilina benzatina,



por via intramuscular, em intervalos de 21 dias. A literatura geralmente sugere dose de 600.000 UI para crianças com menos de 25 kg e 1.200.000 UI para crianças com mais de 25 kg.<sup>50</sup> As doses de 600.000 UI não promovem proteção adequada pelo tempo desejado,<sup>53</sup> e já se pode observar mudança nesse tipo de conduta sugerida pela American Heart Association (AHA),<sup>54</sup> que já não inclui doses de 600.000 UI na profilaxia secundária da FR. Na prática o que se usa é dose de 1.200.000 UI para todas as crianças. A Tabela 31.7 apresenta outras opções terapêuticas para a profilaxia secundária. A eritromicina não é recomendada para profilaxia secundária, pois é frequente a intolerância gástrica, dificultando a adesão ao tratamento, porém pode ser indicada nos pacientes alérgicos à penicilina. Outra opção nesses casos é a sulfadiazina, na dose de 250 mg 2 vezes ao dia.

A baixa aderência à profilaxia secundária é a principal causa de recorrência de FR. Algumas situações estão relacionadas à menor aderência: adolescência, data do último surto (quanto maior o intervalo de tempo do último surto agudo, menor é a aderência à profilaxia secundária), baixo nível socioeconômico, baixo nível cultural, ausência de hospitalização no surto agudo, comparecimento às consultas médicas desacompanhados dos pais ou responsáveis.

A duração da profilaxia secundária depende do número de surtos agudos, da data do último surto, da idade do paciente, de suas condições socioeconômicas e das características clínicas de cada indivíduo. Pode ser adaptada a cada caso, mas geralmente segue alguns princípios. Os critérios para a suspensão da profilaxia estão descritos nas diretrizes da Associação Americana de Cardiologia publicados em 2009,<sup>50</sup> com aprovação da Academia Americana de Pediatria, e nas Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da FR,<sup>26</sup> e estão apresentados na Tabela 31.8.

## FEBRE REUMÁTICA NO ADULTO

Com o avançar da idade, as faringites estreptocócicas se tornam menos frequentes e o índice médio dos títulos de anticorpos antiestreptocócicos também diminui. Portanto, não deve surpreender o fato de o diagnóstico de FR ser menos comum nos adultos. É notória a mudança do padrão de manifestação da doença. À medida que a criança cresce a artrite fica mais frequente e o coração fica menos susceptível à inflamação. A coreia, os nódulos subcutâneos e o eritema marginado também são raros nos adultos. Nesse grupo etário as recidivas são bem mais comuns que os primeiros surtos.

## PROFILAXIA DA ENDOCARDITE BACTERIANA

Apesar de autores sugerirem que a instituição da profilaxia da endocardite bacteriana com antimicrobianos não reduziu a incidência desse diagnóstico, ainda se recomenda seu uso em indivíduos predispostos. Está indicada quando houver manipulação dentária com sangramento, cirurgia ou instrumentação de vias urinárias, trato respiratório ou gastrointestinal. São utilizadas doses suplementares de antibiótico diferente daquele da profilaxia secundária. Mas, apesar de tudo, a principal medida

**TABELA 31.7** Profilaxia secundária da febre reumática<sup>54</sup>

Profilaxia secundária	
Penicilina benzatina	1.200.000 UI, IM a cada 21 dias
Penicilina V	250.000 UI, VO de 12/12 horas, uso contínuo
Sulfadiazina	Crianças menores de 25 kg: 500 mg/dia, em 1 ou 2 doses, VO, uso diário Crianças com mais de 25 kg: 1 g/dia, em 1 ou 2 doses, VO, uso diário
Eritromicina	250 mg 2 vezes ao dia, VO, uso contínuo

**TABELA 31.8** Duração da profilaxia secundária

Sem doença cardíaca	Até os 18 anos de idade, ou 5 anos após o último surto. Respeitar o período mais longo
Cardite documentada, sem sequelas	Até os 25 anos de idade, ou 10 anos após o último surto
Cardite crônica	Por toda a vida
Valva artificial	Por toda a vida

de profilaxia é a manutenção de uma saúde oral ótima.<sup>55,56</sup> Na maioria dos casos usa-se amoxicilina na dose de 50 mg/kg, dose máxima de 2 g, em única tomada via oral (VO), 30 a 60 minutos antes do procedimento. Pode-se utilizar também ampicilina, endovenosa (EV), dose de 50 mg/kg até máximo de 2 g + gentamicina EV na dose de 1,5 mg/Kg, máximo de 120 mg. Faz-se uma dose 30 minutos antes do procedimento e uma segunda dose 6 horas após.

Para aqueles alérgicos à penicilina sugere-se:

- Clindamicina 20 mg/kg, dose máxima de 600 mg, VO ou EV 1 hora antes do procedimento, ou
- Claritromicina 15 mg/kg, dose máxima de 500 mg, VO, 1 hora antes do procedimento, ou
- Azitromicina 15 mg/kg, dose máxima de 500 mg, VO, 1 hora antes do procedimento, ou
- Vancomicina 20 mg/kg, EV + Gentamicina 1,5 mg/kg, dose máxima de 120 mg, EV. Deixar correr em 1 ou 2 horas e terminar a infusão meia hora antes do procedimento.

Não está recomendada a profilaxia para procedimentos tais como colocação de *piercing* ou tatuagem, histerectomia e parto por via vaginal.<sup>57</sup>

## ALERGIA À PENICILINA

Penicilinas são de extrema utilidade na terapia e na prevenção da FR, e a possibilidade de benefício com sua utilização na profilaxia primária e secundária supera, em muito, os riscos de reações alérgicas. É fundamental a realização de anamnese específica a respeito de reações alérgicas prévias à penicilina e/ou outros antibióticos betalactâmicos. Estudos em pacientes tratados por longo prazo com penicilina mostram que somente 3,2% apresentam algum tipo de alergia, sendo que as reações anafiláticas



graves apresentam uma incidência da ordem de 0,04% a 0,2% e que as reações potencialmente fatais são extremamente raras, da ordem de 0,001%, sendo que na faixa etária pediátrica estas cifras são ainda menores. Na ausência de reações após a primeira aplicação de penicilina benzatina, a presença de reações à segunda dose é extremamente baixa, quando esta for administrada 1 a 2 meses após a dose anterior.

Testes cutâneos para detecção de alergia à penicilina costumam ser inadequados pela não utilização dos determinantes antigênicos adequados e, ainda, por erros técnicos na sua execução e interpretação.

A utilização prévia de penicilina pelo paciente e a ausência de alergia nos familiares são dados importantes na caracterização da provável alergia. A primeira aplicação da penicilina benzatina deve ser realizada em local com disponibilidade de recursos para atendimento de possíveis reações alérgicas.<sup>58</sup>

### VACINA ANTIESTREPTOCÓCICA

Nos últimos 40 anos, pesquisas para a prevenção da FRA vêm sendo realizadas, buscando o desenvolvimento de uma vacina contra o estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A. O alvo principal é a proteína M. A complexidade desta tarefa está relacionada com a alta variabilidade na proteína M, pois são mais de 150 tipos identificados.<sup>4</sup>

A vacina derivada da região N-terminal da proteína M é sorotipo específico, multivalente, que inclui 26 sorotipos de *S. pyogenes*, os mais prevalentes nos Estados Unidos, licenciada como StrepAvax.<sup>59</sup>

A vacina de origem brasileira contém 55 resíduos de aminoácidos da região C-terminal, correspondente aos epítomos indutores de resposta imune T e B, importante para indução de anticorpos protetores dependentes de linfócitos T. Recebeu o nome de StrepInCor.<sup>60</sup> Testes *in vitro* com linfócitos T infiltrantes de lesões cardíacas de pacientes com CRC sugerem que o epítipo vacinal é seguro. O epítipo da StrepInCor tem características imunogênicas universais, pois sua sequência de aminoácidos pode ser reconhecida no contexto de qualquer molécula de classe II do MHC, o que significa que qualquer indivíduo será capaz de desenvolver uma resposta imune após a vacinação.<sup>61</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. JAMA. 1992; 268(15):2069-73.
2. Lennon D, Kerdelmidis M, Arroll B. Meta-analysis of trials of streptococcal throat treatment programs to prevent rheumatic fever. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28(7):e259-64.
3. Snitcowski R. Febre Reumática. Rev Soc Card Estado São Paulo. 1993; 3: V. Editorial.
4. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Epidemiol. 2011; 3:67-84.
5. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Tech Rep Ser. 2004; 923:1-12.
6. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart. 2008; 94(12):1534-40.
7. Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention. J Pediatr. 1985; 106(4):545-50.
8. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005; 5(11):685-94.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de doenças crônicas degenerativas. Incidência de febre reumática no Brasil. Brasília: MS; 2003.
10. Kaplan EL. Recent epidemiology of group A streptococcal infections in North America and abroad: an overview. Pediatrics. 1996; 97 (6 Pt. 2):945-8.
11. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis. 2001; 33(6):806-14.
12. Meira ZMA, de Castilho SR, Barros MV, Maria Vitarelli A, Diniz Capanema F, Moreira NS, Moreira Camargos PA, Coelho Mota CC. Prevalence of rheumatic fever in children from a public high school in Belo Horizonte. Arq Bras Cardiol. 1995; 65(4):331-4.
13. Terreri MT, Len C, Hilário MOE et al. Utilização de recursos e custos de pacientes com febre reumática. Rev Bras Reumatol. 2002; 42(4):211-7.
14. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
15. Wannamaker LW. The chain that links the heart to the throat. Circulation. 1973; 48(1):9-18.
16. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev. 2000; 13(3):470-511.
17. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. Nat Rev Cardiol. 2013; 10(3):171-7.
18. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. Scand J Immunol. 2007; 66 (2-3):199-207.
19. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabriskie JB, Kunkel HG. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. Nature. 1979; 278(5700):173-4.
20. Carreño-Manjarrez R, Visvanathan K, Zibriskie JB. Immunogenic and genetic factors in rheumatic fever. Curr Infect Dis Rep. 2000; 2(4):302-7.
21. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. Circulation. 1991; 83(6):1995-8.
22. Ramasawmy R, Fae KC, Spina G, Victora GD, Tanaka AC, Palácios SA, Hounie AG, Miguel EC, Oshiro SE, Goldberg AC, Kalil J, Guilherme L. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor- $\alpha$  with clinical outcomes of rheumatic fever. Mol Immunol. 2007; 44(8):1873-8.
23. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24(4):408-16.
24. Azevedo PM, Pereira, RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. Rheumatol Int. 2012; 32(5):1113-20.
25. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. JAMA. 1944; 126:481-4.
26. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira



- de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(3 supl.4):1-18.
27. Hilario MOE, Len C, Goldenberg J, Fonseca AS, Ferraz MB, Naspitz CK. Febre reumática: manifestações articulares atípicas. *Rev Ass Med Brasil.* 1992; 38(4):214-8.
  28. Pillegi GCS, Ferriani VPL. Manifestações articulares atípicas em crianças com febre reumática. *J Pediatr (Rio J).* 2000; 76(1):49-54.
  29. Lanna CCD, Tonelli E, Barros MVL, Goulart EM, Mota CC. Subclinical rheumatic valvitis: a long term follow up. *Cardiol Young.* 2003; 13(5):431-8.
  30. Hilário MO, Terreri MT. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16 (3):481-94.
  31. Barash J, Mashlach E, Navon-Elkan P, Berkun Y, Harel L, Tauber T, Padeh S, Hashkes PJ, Uziel Y. Pediatric Rheumatology study group of Israel. Differentiation of post-Streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr.* 2008; 15(3):696-9.
  32. Santiago MB. Jaccoud's arthropathy: proper classification criteria and treatment are still needed. *Rheumatol Int.* 2012, Sep 5 (Epub ahead of print).
  33. Meira ZMA, Goulart EMA, Mota CCC. Estudo comparativo das avaliações clínica e ecocardiográfica Doppler na evolução das lesões valvares em crianças e adolescentes portadores de febre reumática. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86(1):32-8.
  34. Ferrieri P, Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation.* 2002; 106(19):2521-23.
  35. Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lee AJ, Thompson EJ, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology.* 2002; 59(2):227-31.
  36. van Toorn R, Weyers HH, Schoeman JF. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004; 8(4):211-6.
  37. Kurlan R. The PANDAS hypothesis: losing its bite? *Mov Disord.* 2004; 19(4):371-4.
  38. de Oliveira SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(3):201-8.
  39. Machado CS, Ortiz K, Martins AL, Martins RS, Machado NC. O perfil da antiestreptolisina O no diagnóstico da febre reumática aguda. *J Pediatr (Rio J).* 2001; 77(2):105-11.
  40. Karacan M, Isikay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. *Cardiol Young.* 2010; 20(6):620-630.
  41. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation.* 1996; 94(1):73-82.
  42. Narula J, Chandrasekhar Y, Rahimtoola S. Diagnosis of active rheumatic carditis: the echoes of change. *Circulation.* 1999; 100(14):1576-81.
  43. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color echocardiographic study. *Am Heart J.* 1992; 123(1):177-80.
  44. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young.* 2005; 15(6):583-8.
  45. Caldas AM, Terreri MT, Moises VA, Silva CM, Carvalho AC, Hilário MO. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criteria for diagnosis of subclinical rheumatic carditis. *Cardiol Young.* 2007; 17(1):42-7.
  46. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, Lawrenson J, Maguire G, Marijon E, Mirabel M, Mocumbi AO, Mota C, Paar J, Saxena A, Scheel J, Stirling J, Viali S, Balekundri VI, Wheaton G, Zühlke L, Carapetis J. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(5):297-309.
  47. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in brazilian children and adolescents. *Heart.* 2005; 91(8):1019-22.
  48. Meira ZM, Goulart EM, Mota CC. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86(1):32-8.
  49. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics, Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, Ahmed Z. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian Pediatr.* 2008; 45(7): 565-73.
  50. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2009; 119(11):1541-51.
  51. Cardoso F. Sydenham's chorea. *Curr Treat Options Neurol.* 2008; 10(3):230-5.
  52. Teixeira Jr AL, Maia DP, Cardoso F. Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulsetherapy. *Parkinsonism Related Disord.* 2005; 11(5):327-30.
  53. Meira ZM, Mota CC, Tonelli E, Nunan EA, Mitre AM, Moreira NS. Evaluation of secondary prophylaxis schemes based on benzathine penicillin G for rheumatic fever in children. *J Pediatr.* 1993; 123(1):156-7.
  54. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):e1-148.
  55. Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV. Is antibiotic prophylaxis for bacterial endocarditis cost-effective? *Med Decis Making.* 2005; 25(3):308-20.
  56. Ashrafian H, Bogle RG. Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: emotion or science? *Heart.* 2007; 93(1):5-6.
  57. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the working party of British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(6):1035-42.



58. International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991; 337(8753):1308-10.
59. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA) [Internet]. Jordan Reporter 2007: accelerated development of vaccines. Disponível em: <http://www3.niaid.nih.gov/about/organization/dmid/PDF/Jordan2007.pdf>.
60. Guilherme L, Faé KC, Higa F, Chaves L, Oshiro SE, Freschi de Barros S, Puschel C, Juliano MA, Tanaka AC, Spina G, Kalil J. Towards a vaccine against rheumatic fever. *Clin Dev Immunol*. 2006; 13(2-4):125-32.
61. Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A vaccine against streptococcus pyogenes. the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 13(1):1-4.



## Artrite idiopática juvenil

Flavia Patrícia Sena Teixeira Santos

Maria Teresa Terreri

Maria Vitória Pádua de Quintero

### INTRODUÇÃO

Artrite idiopática juvenil (AIJ) é a denominação para um grupo de doenças distintas que ocorre em crianças com menos de 16 anos e se manifesta principalmente por artrite persistente, durante seis ou mais semanas, descartadas outras doenças que levam ao acometimento articular. Sua etiologia não é totalmente compreendida, mas parece haver interação entre fatores genéticos e ambientais. Apesar de nenhum dos medicamentos disponíveis até o momento apresentar potencial curativo, o prognóstico tem melhorado de forma significativa nos últimos anos, em especial após a introdução dos agentes biológicos.

A AIJ é conhecida desde o século XIX. O primeiro relato geral da doença foi publicado em Paris, em 1891, por Diamant-berger. O autor conclui que a doença difere da forma observada nos adultos e que há, entre os pacientes, acentuada variação em sua forma de apresentação. Sir George Frederic Still, em 1896, publicou a descrição detalhada de 19 casos por ele atendidos quando do seu período de trabalho no Great Ormond Street Hospital. Descreveu a febre característica da forma sistêmica, reforçou a diferença entre as formas infantil e adulta da artrite reumatoide, e descreveu o retardo do crescimento nas crianças acometidas. Após os estudos de Still, o interesse por essa enfermidade ficou obscurecido por outras doenças mais prevalentes, como a febre reumática e a tuberculose, mas após o término da Segunda Guerra Mundial houve recrudescimento dos estudos sobre a doença.<sup>1</sup>

### CLASSIFICAÇÕES

As artrites crônicas da infância são uma área de estudo e investigação complexa, em parte justificada pelas definições e terminologias confusas.<sup>1</sup> Nos anos 1970, duas classificações foram propostas. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) propôs a denominação de artrite reumatoide juvenil (ARJ) e

a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) denominou a doença artrite crônica juvenil (ACJ). Similares, as definições se diferenciavam apenas pela duração da artrite: para o ACR deveria ter uma duração mínima de seis semanas, enquanto para a EULAR, três meses. Em ambas, a idade de início seria igual ou inferior a 16 anos e haveria necessidade de exclusão de outras doenças.<sup>2</sup> Na tentativa de se unificar a nomenclatura, a International League of Associations for Rheumatology (ILAR) propôs, nos anos 1990, uma nova classificação, agora com o nome de artrite idiopática juvenil (AIJ), sem pretender abranger todas as artropatias juvenis, mas evitando superposição entre as categorias.<sup>3,4</sup>

Na tentativa de unificar a nomenclatura, um esforço vem sendo realizado pela ILAR. Novos critérios, inicialmente propostos em 1995 e revisados em 1997 e 2002, propõem a expressão Artrite Idiopática Juvenil para todo o grupo, reconhecendo-se a origem ainda não determinada dessas doenças e se evitando termos como “crônica” e “reumatoide”, ambíguos e não específicos. O objetivo do trabalho é alcançar homogeneidade entre as categorias, facilitando a comunicação entre os profissionais, tanto clínicos quanto pesquisadores, com consequente melhora nos cuidados aos pacientes. Não há a intenção de que a classificação abranja todas as formas de artropatia juvenil, mas que evite a superposição entre as sete categorias propostas:<sup>4</sup>

- **Artrite sistêmica:** artrite em qualquer número de articulações, com documentação de febre cotidiana durante pelo menos duas semanas e ao menos uma das características seguintes: *rash* típico, linfadenomegalia generalizada, hepato e/ou esplenomegalia, serosite.
- **Oligoartrite (persistente ou estendida):** artrite afetando quatro ou menos articulações nos primeiros seis meses de doença. Criança com psoríase, histórico familiar de psoríase ou doença associada ao antígeno leucocitário humano (HLA) B27 são excluídas desta categoria, assim como aquelas com fator reumatoide positivo e os meninos HLA B27 positivos



com doença iniciada após os 8 anos de idade. Se o número de articulações acometidas nunca ultrapassar quatro, utiliza-se o termo oligoartrite persistente. Se após os seis meses iniciais de doença o total de articulações acometidas ultrapassar quatro, utiliza-se o termo oligoartrite estendida.

- **Poliartrite fator reumatoide negativo:** artrite afetando cinco ou mais articulações com a pesquisa de fator reumatoide persistentemente negativa.
- **Poliartrite fator reumatoide positivo:** artrite de cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses de evolução da doença, com pesquisa positiva para fator reumatoide em pelo menos duas ocasiões, com intervalo mínimo de três meses.
- **Artrite psoriásica:** definida como artrite associada à psoríase ou como artrite associada a pelo menos duas das características seguintes: dactilite; alterações ungueais (*pitting* ou onicólise); história familiar de psoríase confirmada por dermatologista em pelo menos um parente de primeiro grau. A presença de artrite sistêmica ou pesquisa positiva para o fator reumatoide exclui o paciente desta categoria.
- **Artrite relacionada à entesite:** definida como artrite e/ou entesite associada a pelo menos duas das características seguintes: dor nas articulações sacroilíacas, dor lombar inflamatória ou ambas; presença de HLA B27; histórico familiar, confirmado por médicos, de doença associada ao HLA B27; uveíte anterior aguda; doença de início após os 8 anos de idade. Pacientes com psoríase ou história familiar de psoríase confirmada por dermatologista em parente de primeiro ou segundo grau devem ser excluídos desta categoria.
- **Artrite indiferenciada:** inclui moléstias que, por alguma razão, não preenchem critérios para uma categoria específica ou preenchem critérios para mais de uma delas.

A classificação do ILAR apresenta inúmeras vantagens. No entanto, estes critérios serão provavelmente modificados à medida que novas informações sobre a etiopatogênese da doença se tornem disponíveis.

A classificação do ILAR evita o termo espondiloartropatia, mas reconhece a artrite relacionada à entesite (que inclui a maioria das crianças com diagnóstico atual de espondilite anquilosante juvenil) e a artrite psoriásica. As artrites reativas não estão incluídas na classificação do ILAR, pois, na maioria das vezes, elas têm causa conhecida, não sendo, assim, idiopáticas. As artrites associadas às doenças inflamatórias intestinais são descritas conjuntamente ao grupo da artrite relacionada à entesite.

A Tabela 32.1 apresenta as características das classificações das artrites da infância de acordo com os critérios da ACR, EULAR e ILAR e a Tabela 32.2 compara as classificações das artrites da infância.

## EPIDEMIOLOGIA

Nos países desenvolvidos, a AIJ é a doença reumática mais comum na infância e uma das doenças crônicas mais frequentes nessa faixa etária. A prevalência é de 0,07-4,01/1.000 crianças e a incidência geral de 0,83-86,0/100.000 crianças por ano. Por definição, ocorre até os 16 anos. É uma doença de pré-escolares, com início raro antes dos 6 meses, havendo variações segundo os subtipos considerados. Existe uma ligeira predominância no sexo feminino com uma relação de uma a três meninas para um menino. A determinação da incidência de cada uma das formas de apresentação é mais difícil de ser definida pela relativa escassez de cada uma delas na população em geral e pelo uso das diferentes classificações.<sup>5,6</sup>

No Brasil não existe qualquer estudo epidemiológico, mas parece não ser uma enfermidade rara. É a segunda doença reumática em incidência na infância, após a febre reumática.

## ETIOPATOGENIA

A etiologia e a patogênese da AIJ são desconhecidas, mas as duas observações são de extrema importância: o fenômeno autoimune e a influência genética.

**TABELA 32.1** Características das classificações das artrites da infância de acordo com a ACR, EULAR e ILAR

Característica	ACR	EULAR	ILAR
Base da classificação	Clínica Início e curso	Clínica e sorológica Apenas início	Clínica e sorológica Início e curso
Tipos de início	3	6	7
Cursos dos subtipos	9	Nenhum	2
Idade de início da artrite	≤ 16 anos	≤ 16 anos	≤ 16 anos
Duração da artrite	≥ 6 semanas	≥ 3 meses	≥ 6 semanas
Inclusão de EAJ	Não	Sim	Sim
Inclusão de APJ <sup>5</sup>	Não	Sim	Sim
Inclusão de DII	Não	Sim	Sim
Inclusão de artrite reativa	Não	Não	Não
Exclusão de outras doenças	Sim	Sim	Sim

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; ILAR: International League Association for Rheumatology; EAJ: espondilite anquilosante juvenil; APJ: artrite psoriásica juvenil; DII: doença inflamatória intestinal.



**TABELA 32.2** Comparação das classificações das artrites na infância

Manifestações clínicas	ACR	EULAR	ILAR
<b>Sistêmicas:</b>	x	x	x
• Oligoartricular	x	–	–
• Poliarticular	x	–	–
<b>1.1 Oligoartriculares:</b>	x	x	x
• APJ	–	x	–
• EAP	–	x	–
• Artrite psoriásica	–	–	x
• Artrite relacionada a entesite	–	–	x
• FAN+	x	–	–
• FR+	x	–	–
• HLA B27 +	x	–	–
• Soronegativa	x	–	–
• Persistente	–	–	x
• Estendida	–	–	x
<b>1.2 Poliarticulares:</b>	x	x	x
• ARJ	–	x	–
• FR +	x	–	x
• FR –	x	–	x
• FAN –	x	–	–
• Soronegativa	x	–	–
<b>Outras artrites</b>	–	–	x

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; ILAR: International League Association for Rheumatology; EAJ: espondiloartrite juvenil; APJ: artrite psoriásica juvenil; FAN: fator antinuclear; FR: fator reumatoide; ARJ: artrite reumatoide juvenil (artrite poliarticular soropositiva para o fator reumatoide).

## FENÔMENO AUTOIMUNE

O evento patogênico primário na AIJ oligo ou poliarticular é a infiltração da membrana sinovial por monócitos (células do sistema imune inato). Entretanto, o mecanismo patogênico exato ainda permanece desconhecido. Provavelmente, há um compartilhamento de vias de ativação levando ao desenvolvimento da doença. O perfil de anormalidades imunológicas indica uma desregulação das citocinas pró e anti-inflamatórias e a ativação do sistema imune adaptativo, sugerindo uma interação das respostas do sistema imune inato e adaptativo para o desenvolvimento da doença. Além disso, múltiplos autoanticorpos, imunocomplexos e a detecção de complemento ativado comprovam a participação do sistema imune humoral no processo.<sup>7</sup>

A fisiopatologia da AIJ sistêmica mostra a participação dos mediadores do sistema imune inato. Interleucinas (IL) pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-18 têm participação ativa nas manifestações sistêmicas, estão relacionadas à manutenção da atividade inflamatória da doença e são fundamentais na perpetuação do processo inflamatório.<sup>8,9</sup>

## INFLUÊNCIA GENÉTICA

De característica oligo ou poligênica, em padrão não mendeliano com a interação de múltiplos genes, associados muitas vezes à região do complexo principal de histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex – MHC) do cromossomo seis. Há genes não relacionados ao MHC com influência na gênese da doença.

Apesar de haver, com certeza, influência genética e gatilhos ambientais, todas as teorias sobre a etiopatogenia da AIJ devem considerar a interferência de grande número de fatores, promovendo a heterogeneidade das formas clínicas da doença. Não se sabe se são múltiplos eventos etiológicos ou se a AIJ pode ser o resultado de um único vetor patogênico com diversas formas de interação com o hospedeiro. Pode-se postular que um agente infeccioso causando doença em criança em um momento de vulnerabilidade – definido pela idade, doença intercorrente, experiência antigênica prévia, maturidade do sistema imunológico ou predisposição imunogenética – resulta em uma infecção permanente, da qual emerge uma desordem clínica. É necessário considerar diferentes cenários para o desenvolvimento de cada uma das formas de início e curso. Possíveis causas incluem imunorregulação aberrante, estresse psicológico, traumas, anormalidades hormonais e infecções.<sup>10</sup>

## FATORES IMUNOLÓGICOS

Um grande número de observações contribui para a hipótese do envolvimento íntimo do sistema imunológico na patogênese da AIJ:

- Há alterações do sistema imunológico e da produção de citocinas.
  - **Vários achados sugerem o papel da autoimunidade na AIJ:** hipergamaglobulinemia, provavelmente relacionada ao aumento de linfócitos B no sangue periférico, ativação do complemento e presença de autoanticorpos: fator reumatoide (FR), fator antinuclear (FAN) e anticorpos antiproteínas citrulinadas (anti-CCP).<sup>11,12</sup>
  - Déficit de atividade das células T supressoras.
  - Fatores solúveis como citocinas, interleucinas (1, 2, 6 e 18) e fator de necrose tumoral são secretados por células mononucleares ativadas e estão envolvidos na iniciação e perpetuação da resposta inflamatória localizada e sistêmica na AIJ. Os mecanismos precisos pelos quais essas citocinas medeiam a resposta imune, a proliferação da membrana sinovial e a destruição da cartilagem na AIJ não estão totalmente esclarecidos, mas sabe-se que os efeitos dessas substâncias podem ser divididos em pró-inflamatórios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interferon gama [INF- $\gamma$ ]) e anti-inflamatórios (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ). Elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias leva à ativação dos macrófagos, células NK, células T e B, proliferação de células T e B; e proliferação e secreção de imunoglobulinas. As citocinas anti-inflamatórias reduzem a resposta inflamatória por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias e da supressão da ativação de monócitos. O desequilíbrio entre as citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias pode desencadear e perpetuar a doença.<sup>10</sup>



- Observam-se associações específicas entre imunodeficiências e doenças reumáticas, incluindo a AIJ.
- Há uma relação bastante próxima entre a reatividade imune e o processo inflamatório.

### FATORES INFECCIOSOS

Sabe-se que as infecções causam artrite em crianças e também em adultos. Artrites secundárias a infecções virais são comuns e, na maioria das vezes, autolimitadas. O possível papel das infecções como causa da AIJ é sustentado pelo achado de que artrite crônica é especialmente frequente em crianças nas quais há comprometimento do sistema imunológico: imunodeficiências (deficiência seletiva de IgA, hipogamaglobulinemia) ou deficiência de frações do complemento.<sup>10</sup>

As infecções virais podem ser vistas como causa não apenas de artrites transitórias, mas também associadas a doenças autoimunes humanas. Infecção persistente pelo vírus da rubéola tem sido demonstrada em crianças com AIJ, assim como a artrite crônica após vacinação com a tríplice viral – MMR, infecção por *Chlamydia* ou *Mycoplasma pneumoniae*. O mecanismo proposto envolveria o mimetismo molecular na patogênese da AIJ.<sup>10</sup>

### FATORES GENÉTICOS

A observação de que a AIJ raramente é uma doença familiar não sugere uma base genética simples. Diversos estudos apontam aspectos genéticos complexos subjacentes em cada uma das formas de apresentação da AIJ, cada um deles provavelmente único. Apesar das diferenças, a resposta imune dirigida contra autoantígenos parece ser a patogênese central desse tipo de doença. Essa responsividade é determinada pelo conjunto de genes de cada indivíduo, em particular os alelos HLA, tanto de classe I quanto de classe II. Há um aumento na frequência do HLA-A2 e dos genótipos HLA-DR, -DQ e -DP, associados a específicos subtipos de início e curso. Os antígenos HLA DR5 (DRB1\*1104), DRw6, DRw8, DQw1 (DQA1\*0501) e DQw2 (DPB1\*0201) são associados ao desenvolvimento de oligoartrite precoce persistente em meninas com positividade do fator antinuclear, e o DR4 (DRB1\*0401 e 0404) encontra-se com frequência aumentada em crianças maiores com poliartrite e presença de fator reumatoide.<sup>7,9</sup>

A heterogeneidade genética, a penetrância incompleta e a herança poligênica são alguns desafios na identificação de marcadores genéticos para essa doença tão complexa. O melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da AIJ certamente facilitará a identificação dos genes associados ao desenvolvimento da doença.<sup>10</sup>

### FATORES PSICOSSOCIAIS

A observação do estresse psicológico é particularmente comum nas famílias de crianças com AIJ. Não se pode determinar, no entanto, se o estresse é prévio à doença ou se é secundário à mesma. Alguns estudos evidenciam que fatores estressantes inerentes às famílias das crianças afetam sua adaptação à doença crônica, mas não podem ser incriminados como causadores da

mesma. Outros grupos, no entanto, demonstraram que a AIJ é associada à desregulação do sistema nervoso autônomo, o que provocaria uma resposta inapropriada do sistema imunológico ao estímulo.<sup>12</sup>

### TRAUMAS FÍSICOS

A AIJ tem sido relatada como consequência de um trauma. Este pode servir como fator localizador (simplesmente chamar a atenção de pais ou cuidadores para a presença de uma articulação previamente inflamada) e não pode ser definido como causa da doença.<sup>12</sup>

### FATORES HORMONAIS

Estudos sugerem que baixos níveis séricos de hormônios androgênicos em crianças com AIJ podem contribuir para a patogênese da doença, uma vez que esses hormônios exercem efeito protetor contra a degradação da cartilagem.

Foi detectada elevação dos níveis séricos de prolactina em crianças com AIJ e lúpus eritematoso sistêmico juvenil e essa elevação está associada à positividade do fator antinuclear REF. As concentrações séricas de prolactina são correlacionadas aos níveis de IL-6 e ao curso crônico da doença.<sup>12</sup>

### QUADRO CLÍNICO

Define-se artrite como aumento de volume de pelo menos uma articulação periférica ou, pelo menos, duas das seguintes manifestações: redução da amplitude do movimento articular, dor à movimentação ou aumento da temperatura da pele sobrejacente.

Rigidez após períodos de repouso, principalmente matinal, e dor noturna são frequentemente encontradas. As crianças, em especial aquelas de baixa idade, no entanto, não comunicam esses sintomas diretamente, e sua presença é apenas suspeitada pela observação dos pais ou cuidadores. Não raramente o paciente apresenta irritabilidade excessiva, presença de posições antálgicas ou recusa em andar. Fadiga, anorexia, febre baixa, regressão psicológica e retardo do crescimento são observados em muitas crianças.

A doença tem formas de apresentação variadas, definidas pelo modo de início e sua evolução nos seis primeiros meses (Tabela 32.3).<sup>4</sup>

**TABELA 32.3** Classificação das artrites idiopáticas juvenis

1. Artrite sistêmica
2. Poliartrite (fator reumatoide positivo)
3. Poliartrite (fator reumatoide negativo)
4. Oligoartrite
5. Artrite associada à entesite
6. Artrite psoriásica
7. Outros:
  - a) Não preenche critérios para categorias de 1–6
  - b) Preenche critérios para mais de uma categoria de 1–6



## INÍCIO SISTÊMICO

É a forma mais grave, pela possibilidade de acometimento visceral. Compreende 4%-17% de todos os casos, sendo também denominada doença de Still. Não há predomínio quanto ao sexo e pode surgir durante qualquer período da infância.

Sua característica fundamental é a febre vespertina, intermitente, com um ou dois picos diários. Com o aumento da temperatura ocorre acentuada queda do estado geral, revertida com a normalização da mesma. A febre é geralmente acompanhada de *rash* cutâneo macular ou maculopapular de cor rosa claro, evanescente e raramente pruriginoso. Localiza-se em tronco, extremidades proximais dos membros superiores e inferiores e, mais raramente, na face, regiões palmares e plantares. As lesões costumam ter menos de 0,5 mm de diâmetro e as maiores podem apresentar o centro mais claro. O *rash* pode ser precipitado por banho quente ou estresse psicossocial. A artrite, ao contrário da artralgia e da mialgia, está usualmente ausente nas primeiras semanas ou meses da doença. As grandes articulações como joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos e ombros são as mais frequentemente envolvidas, mas as pequenas articulações das mãos e dos pés podem também ser afetadas.

Manifestações extra-articulares podem ocorrer como hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada, pericardite, dor abdominal e dor pleurítica com ou sem derrame pleural.

A linfadenomegalia generalizada é caracterizada por linfonodos móveis, indolores e bem delimitados nas regiões axilar, cervical e inguinal. Ocorre em 50%-75% dos pacientes mais graves, que têm também hepatoesplenomegalia. A esplenomegalia é observada em 10%-15% dos pacientes. Na Europa, onde a AIJ se acompanha muitas vezes de amiloidose, a esplenomegalia acentuada é sugestiva dessa condição.

A dor abdominal pode ser decorrente de linfadenomegalia mesentérica, vasculite abdominal, serosite e por efeitos adversos das drogas utilizadas no tratamento.

A pericardite é evento relativamente comum. É detectada em até 36% dos pacientes submetidos a exame ecocardiográfico. Em geral é subclínica, raramente produzindo tamponamento cardíaco. A miocardite é menos comum, no entanto, mais grave. Pode levar à insuficiência cardíaca, que deve ser sempre suspeitada na presença de taquipneia, taquicardia desproporcional à febre, pericardite e pneumonite. Já o acometimento valvar é muito raro.

O diagnóstico diferencial dessa forma de apresentação pode ser particularmente difícil e inclui infecções bacterianas ou virais, malignidades e outras doenças reumáticas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, e vasculites primárias, como doença de Kawasaki. O diagnóstico da forma sistêmica da doença só pode ser definido após aparecimento dos sinais e sintomas articulares.

Cerca de 5%-8% dos pacientes acometidos por essa forma desenvolvem a síndrome de ativação macrofágica, uma complicação grave, que se manifesta por febre persistente, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática, coagulopatias, manifestações hemorrágicas e alterações neurológicas. O laboratório evidencia queda da velocidade de hemossedimentação (VHS), hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipoalbuminemia e pronunciada elevação dos níveis séricos de ferritina. É comum a observação de fagocitose ativa de células hematopoiéticas por

macrófagos na medula óssea. O diagnóstico precoce e seu tratamento, antes do envolvimento sistêmico grave, podem melhorar o prognóstico, em geral reservado, dessas crianças.<sup>10,13</sup>

Os critérios da ILAR para diagnóstico da forma sistêmica da AIJ estão descritos na Tabela 32.4.

## FORMA POLIARTICULAR COM FATOR REUMATOIDE POSITIVO

Cerca de 2%-7% das artrites crônicas da infância são soropositivas para o fator reumatoide, que deve ser identificado ao menos duas vezes, em intervalo mínimo de três meses, para que a criança seja enquadrada neste subtipo. Este subtipo é bastante similar à artrite reumatoide do adulto.

Geralmente se inicia após os 9 anos de idade e acomete principalmente o sexo feminino, apresentando-se, tipicamente, com poliartrite inflamatória simétrica. As articulações mais acometidas são punhos, metacarpofalângianas (MCFs), interfalângianas proximais (IFPs), interfalângianas distais (IFDs) e metatarsofalângianas (MTFs), seguindo-se joelhos, cotovelos, tornozelos e quadris.

Além das manifestações gerais como anorexia, fadiga, febre baixa, redução da velocidade de crescimento, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, podem ocorrer manifestações extra-articulares semelhantes àsquelas da artrite reumatoide do adulto, como nódulos subcutâneos, regurgitação aórtica, fibrose pulmonar, vasculites, síndromes de Sjögren e de Felty.<sup>10,13</sup>

## FORMA POLIARTICULAR COM FATOR REUMATOIDE NEGATIVO

Entre 11%-28% das crianças com AIJ se encontram nesse subgrupo. A doença, que tem fator reumatoide IgM persistentemente negativo, é predominante em meninas e ocorre em qualquer período da infância. A poliartrite tem, em geral, início

**TABELA 32.4** Artrite idiopática juvenil sistêmica – Critérios para classificação do ILAR

Artrite em qualquer número de articulações associada à febre durante pelo menos 2 semanas, documentada como diária (quotidiana) durante pelo menos 3 dias, acompanhada por um ou mais dos seguintes:

- *Rash* evanescente
- Linfadenomegalia generalizada
- Hepato ou esplenomegalia
- Serosite

### Exclusões:

- Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau
- Artrite em paciente HLA B27 do sexo masculino, iniciada após o 6º aniversário
- Espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte associada à doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda no paciente ou história de uma dessas condições em parente de primeiro grau
- Positividade na pesquisa do fator reumatoide em pelo menos 2 ocasiões, em um intervalo de 3 meses

HLA: antígeno leucocitário humano; ILAR: International League of Association for Rheumatology.



insidioso, acometendo as pequenas articulações das mãos e pés, joelhos, punhos, tornozelos e cotovelos.

Pode haver tenossinovite flexora das mãos. O envolvimento da coluna cervical é frequentemente observado. O acometimento das articulações do quadril e ombro é tardio. Raramente há comprometimento das articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e interfalângicas distais. Manifestações sistêmicas como febre baixa, hepatoesplenomegalia e pericardite podem ocorrer. Nódulos subcutâneos são infrequentes (Figura 32.1).<sup>12,13</sup>

Os critérios da ILAR para classificação das poliartrites estão na Tabela 32.5.

### INÍCIO OLIGOARTICULAR

É a forma mais frequente e ocorre em 27%-56% das crianças com AIJ. Caracteriza-se pelo acometimento de até quatro articulações durante os primeiros seis meses de doença. Pela classificação da ILAR são excluídas desta categoria as crianças com diagnóstico de psoríase, que tenham história familiar de psoríase, doença associada ao HLA B27 em parente de primeiro grau, aqueles que cursam com o fator reumatoide positivo, e os meninos maiores de 8 anos de idade.

Esta forma é caracterizada por artrite assimétrica de início precoce (menores de 6 anos de idade), predomina no sexo feminino, tem elevada frequência de fator antinuclear (FAN) e alto risco de iridociclite (uveíte anterior crônica).

**TABELA 32.5** Poliartrites: critérios para classificação do ILAR

Poliartrite fator reumatoide negativo
Artrite afetando 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença, com pesquisa do fator reumatoide persistentemente negativo.
<b>Exclusões:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau</li> <li>• Artrite em paciente do sexo masculino, HLA B27 positivo, iniciada após o 6º aniversário</li> <li>• Espondileíte anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte associada à doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda no paciente ou história de uma dessas condições em parente de primeiro grau</li> <li>• Positividade na pesquisa do fator reumatoide em pelo menos duas ocasiões, em um intervalo de 3 meses</li> <li>• Presença de AIJ sistêmica</li> </ul>
Poliartrite fator reumatoide positivo
Artrite afetando 5 ou mais articulações durante os 6 primeiros meses de doença, com pesquisa do fator reumatoide positivo em pelo menos duas ocasiões em intervalo de 3 meses, durante os primeiros 6 meses de doença.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau</li> <li>• Artrite em paciente do sexo masculino, HLA B27 positivo, iniciada após o 6º aniversário</li> <li>• Espondileíte anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte associada a doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda no paciente ou história de uma dessas condições em parente de primeiro grau</li> <li>• Presença de AIJ sistêmica</li> </ul>

HLA: antígeno leucocitário humano; ILAR: International League of Association for Rheumatology.



**FIGURA 32.1** AIJ poliarticular avançada.

A oligoartrite é predominante em joelhos e tornozelos. Em 30%-50% das vezes apenas uma articulação é afetada. Reagentes de fase aguda estão, usualmente, dentro dos valores de referência. O FAN é positivo em 70%-80% dessas crianças.

A classificação da ILAR distingue duas características de oligoartrite: a persistente e a estendida. Na primeira, a doença é limitada, no máximo, a quatro articulações, enquanto na última, a artrite se estende a mais de quatro articulações, após os primeiros seis meses de doença.

Alguns autores acreditam que essa subclassificação é artificial e que a oligoartrite estendida seria apenas uma forma mais agressiva da oligoartrite persistente.<sup>12,13</sup>

Os critérios de classificação para as oligoartrites, segundo a ILAR estão listados na Tabela 32.6.

**TABELA 32.6** Oligoartrites: critérios para classificação do ILAR

Artrite em 4 ou menos articulações durante os primeiros 6 meses de doença.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligoartrite persistente: nunca mais de 4 articulações afetadas.</li> <li>• Oligoartrite estendida: mais de 4 articulações acometidas após os primeiros 6 meses de doença.</li> </ul>
<b>Exclusões:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase ou história de psoríase no paciente ou em parente de primeiro grau.</li> <li>• Artrite em paciente do sexo masculino, HLA B27 positivo, iniciada após o 6º aniversário.</li> <li>• Espondilite anquilosante, artrite relacionada à entesite, sacroileíte associada à doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda no paciente ou história de uma dessas condições em parente de primeiro grau.</li> <li>• Pesquisa negativa do fator reumatoide em pelo menos duas ocasiões, num período de 3 meses.</li> <li>• Presença de AIJ sistêmica.</li> </ul>

HLA: antígeno leucocitário humano; ILAR: International League of Association for Rheumatology.



**TABELA 32.7** Critérios para avaliação ocular na criança com AIJ<sup>14</sup>

Idade de início	FAN positivo		FAN negativo	
	< 6 anos	≥ 6 anos	< 6 anos	≥ 6 anos
Duração de doença	< ou = 4 anos	3/3 meses	6/6 meses	Anual
	> 4 anos	6/6 meses	Anual	Anual
	> 7 anos	Anual	Anual	Anual

As manifestações extra-articulares são raras, exceto pela presença da iridociclite, que afeta cerca de 30% dos pacientes. O início é insidioso e frequentemente totalmente assintomático, o que contrasta com a iridociclite aguda, dolorosa observada na artrite relacionada à entesite. Um ou os dois olhos podem ser afetados. Em menos de 10% dos pacientes a iridociclite é diagnosticada antes do início da artrite. Na maioria das crianças a uveíte se desenvolve nos primeiros cinco a sete anos do início da doença. O curso da iridociclite pode ser crônico ou recorrente e não há relação direta com as manifestações articulares. Os pacientes FAN positivo têm maior risco de iridociclite, mesmo aqueles com doença poliarticular. Em avaliação de 72 pacientes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) a uveíte foi identificada em quatro meninas: duas de início oligoarticular, uma de início sistêmico e outra de início poliarticular, todas com a presença do FAN.<sup>13</sup>

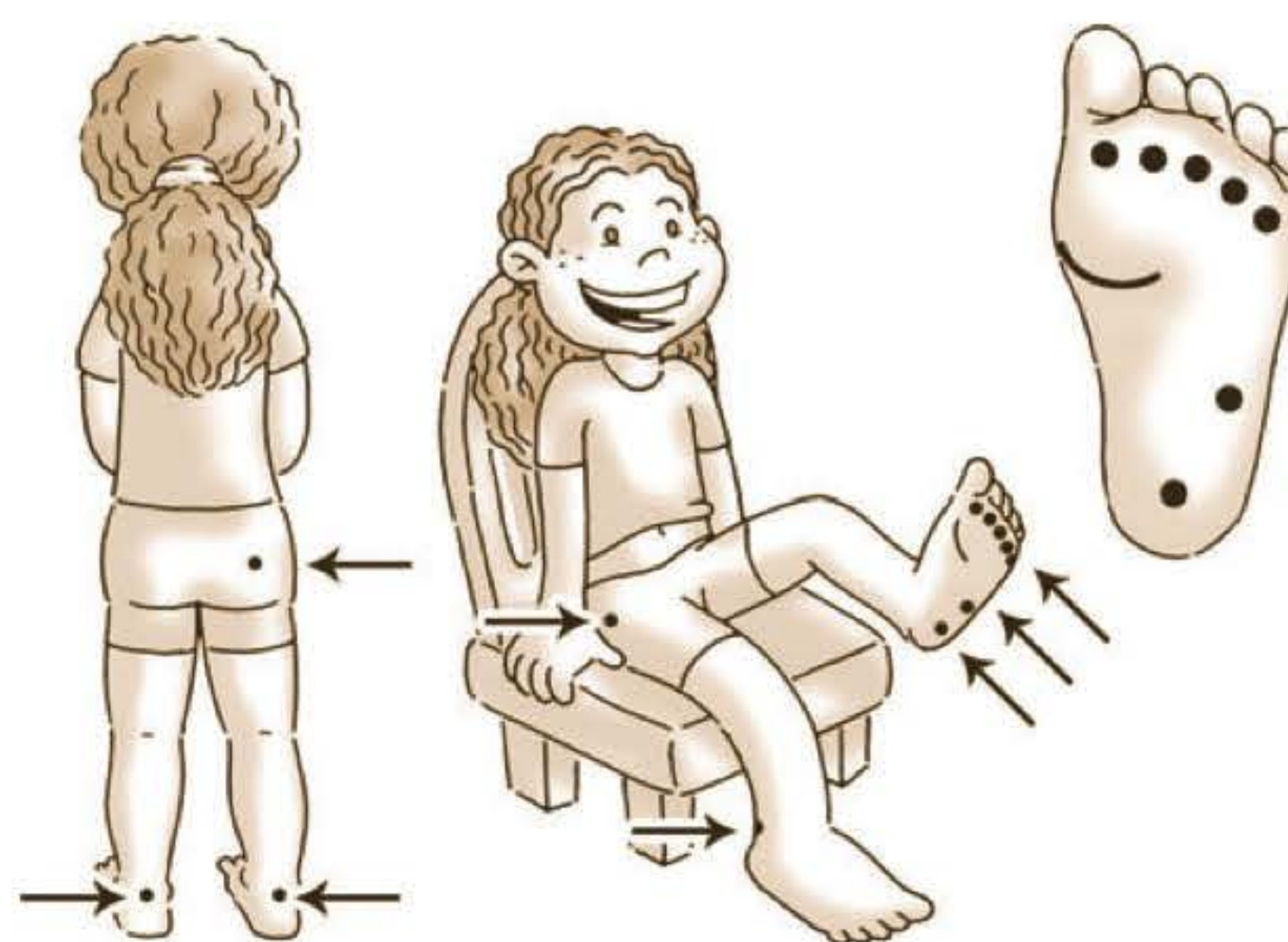
Uma vez que a iridociclite é assintomática as crianças devem ser periodicamente submetidas ao exame de biomicroscopia com a lâmpada de fenda. A frequência do exame ocular preconizada pela Academia Americana de Pediatria está descrita na Tabela 32.7.<sup>14</sup>

### ARTRITE RELACIONADA À ENTESITE

A artrite relacionada à entesite afeta principalmente crianças do sexo masculino maiores de 6 anos de idade, e é caracterizada pela presença de entesite e artrite, a maioria com a pesquisa do HLA B27 positiva.

A oligoartrite de membros inferiores progride em alguns casos com o acometimento das articulações sacroilíacas e articulações da coluna vertebral, configurando o diagnóstico de espondilite anquilosante. Diferentemente das demais formas de apresentação da AIJ, o comprometimento das articulações dos quadris é precoce. Em outros casos a artrite é leve e involui espontaneamente. A entesite é comumente encontrada na inserção do tendão de Aquiles, na fáscia plantar e na área do tarso (Figura 32.2).<sup>12</sup>

Apesar da artrite relacionada à entesite na criança ser caracterizada por uma grande incidência de manifestações extra-axiais, quando comparadas aos adultos, esta doença pertence ao grupo das espondiloartrites. Esse termo abrange algumas crianças com diagnóstico de espondilite anquilosante juvenil (aquelas que preenchem os critérios para espondilite anquilosante do adulto), e a maioria, com o diagnóstico de espondiloartrite indiferenciada. Os critérios da ILAR têm sido criticados com relação a esse subtipo, uma vez que a artrite psoriásica e as artrites reativas não são incluídas como parte das espondiloartrites juvenis



**FIGURA 32.2** As entesites são onde os tendões se inserem nos ossos. Os locais onde há a maior incidência de entesite nas crianças com artrite relacionada à entesite estão assinalados.

e a artrite das doenças inflamatórias intestinais são restritas a descritores da doença.<sup>12,13</sup>

Os critérios classificatórios da ILAR para a artrite relacionada à entesite estão no Tabela 32.8.

### ARTRITE PSORIÁSICA

O diagnóstico de artrite psoriásica juvenil requer, simultaneamente, a presença de artrite e *rash* psoriásico típico ou, se o

**TABELA 32.8** Artrites relacionadas a entesites: critérios para classificação do ILAR

Artrite e entesite OU
<b>Artrite ou entesite com pelo menos duas dos seguintes:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolorimento de sacroilíacas e/ou dor lombar inflamatória.</li> <li>• Presença de HLA B27.</li> <li>• Presença de história familiar em pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau, ou doença associada ao HLA B27, com confirmação médica.</li> <li>• Uveíte anterior, que é usualmente associada à dor, hiperemia e fotofobia.</li> <li>• Doença de início em menino depois de 8 anos de idade.</li> </ul>
<b>Exclusões:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase confirmada por dermatologista em pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau.</li> <li>• Presença de artrite sistêmica.</li> </ul>

HLA: antígeno leucocitário humano; ILAR: International League of Association for Rheumatology.



*rash* estiver ausente, a presença de artrite e pelo menos duas das seguintes características: história familiar de psoríase em parente de primeiro grau, dactilite (aumento de um ou mais dedos que se estende além das margens articulares) ou *nail pitting* (presença de múltiplas depressões puntiformes na superfície ungueal). A definição da artrite psoriásica juvenil é controversa. A maioria dos pacientes que preenchem os critérios da ILAR para essa doença, nos quais a entesite é, por definição, excluída, tem início precoce, artrite assimétrica, risco aumentado para o desenvolvimento de iridociclite e, frequentemente FAN positivo. Todas essas características, assim como nos pacientes poliarticulares soronegativos, são muito semelhantes ao observado nas crianças oligoarticulares. A principal diferença é que aqueles com artrite psoriásica têm maior incidência de dactilite, além de sua artrite afetar pequenas e grandes articulações, ao contrário daquelas classificadas como oligoarticulares. Em estudos evolutivos de crianças com artrite e psoríase na qual a entesite não foi excluída, algumas desenvolveram sacroileíte durante o seguimento, em semelhança aos adultos com artrite psoriásica. Portanto, a associação de psoríase e artrite não define uma entidade única.<sup>12,13</sup>

Os critérios classificatórios para a artrite psoriásica, segundo a ILAR estão na Tabela 32.9.

## ARTRITE INDIFERENCIADA

A artrite indiferenciada não representa uma classificação em separado, mas inclui aquelas crianças que não preenchem critérios para uma categoria ou preenchem critérios para mais de uma categoria. Revisões dos critérios da ILAR propõem a redução de número de pacientes que são incluídos nesta categoria.<sup>7</sup>

## LABORATÓRIO

Não existe alteração laboratorial específica da AIJ. A anemia é comum em todas as formas de início da doença, porém é mais

**TABELA 32.9** Artrite psoriásica juvenil: critérios para classificação do ILAR

Artrite e psoríase OU
Artrite e pelo menos duas entre os que se segue:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dactilite.</li> <li>• <i>Pitting nail</i> ou onicólise.</li> <li>• História familiar de psoríase em parente de primeiro grau.</li> </ul>
Exclusões:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de fator reumatoide.</li> <li>• Presença de AIJ sistêmica.</li> <li>• Presença de história familiar de doença relacionada ao HLA B27.</li> <li>• Artrite em criança do sexo masculino com HLA B27 positivo, iniciada após os 6 anos de idade.</li> </ul>

HLA: antígeno leucocitário humano; ILAR: International League of Association for Rheumatology; *Pitting nail*: múltiplas depressões puntiformes na superfície ungueal, que podem ocorrer em pessoas normais, em crianças com psoríase, infecção fúngica, eczema e naquelas que mordem as unhas; Onicólise ou unha de Plummer: é uma separação da lâmina ungueal de seu leito, encontrada na psoríase, no hipertireoidismo, em traumas e na exposição a produtos químicos; Dactilite ou "dedo em salsicha": é definido como edema de uma articulação digital e do tecido periarticular, estendendo-se à margem da articulação.

pronunciada na forma de início sistêmico. Usualmente apresenta-se como anemia de doença crônica. Na forma de início sistêmico observa-se leucocitose, com predominância de polimorfonucleares. A contagem de leucócitos pode chegar a mais de 50.000 células/mm<sup>3</sup>. Nas outras formas de início da doença, geralmente não há leucocitose. Frequentemente, trombocitose reativa é vista tanto nas formas de início sistêmico quanto poliarticular. Este é um achado que auxilia no diagnóstico diferencial com a leucemia linfoblástica e com o lúpus eritematoso sistêmico, que podem cursar com trombocitopenia.

As provas de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), estão quase sempre elevadas. Há aumento policlonal dos níveis de imunoglobulinas séricas. Não há variação, ou há elevação dos níveis plasmáticos de C3 e CH50. Os imunocomplexos solúveis podem ser detectados no soro, particularmente nas formas de início sistêmico e poliarticular.

A pesquisa para o fator reumatoide (FR IgM) é positiva em 15% das crianças com AIJ. Os testes para FAN são positivos em aproximadamente 40% dos casos. Os padrões de fluorescência mais comuns são o homogêneo e o pontilhado, em títulos baixos a moderados.

O estudo do líquido sinovial é fundamental nos casos monoarticulares, quando o diagnóstico diferencial com artrite séptica é mandatório. Sua análise evidencia processo inflamatório, principalmente na forma poliarticular soropositiva.<sup>13</sup>

## IMAGINOLOGIA

Embora a radiologia convencional seja o método de imagem mais comumente usado, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a cintilografia óssea podem ser úteis.

## ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS

As alterações radiográficas são mínimas nas fases iniciais da doença e consistem de osteoporose justa-articular, edema de partes moles, alargamento do espaço articular e neoformação óssea periosteal (periostite), que ocorrem mais comumente nas falanges, metacarpianos e metatarsianos.

As alterações radiográficas tardias como erosões marginais, cistos e redução do espaço articular, geralmente não ocorrem antes de dois anos de atividade da doença. A anquilose óssea ocorre mais comumente em crianças que em adultos e pode ser particularmente importante nas articulações do carpo e do tarso.

Aqueles com doença grave, imobilidade prolongada e em uso crônico de corticosteroides podem apresentar intensa osteopenia com consequente risco de fraturas por compressão, localizadas, mais frequentemente, na coluna vertebral e na região supracondilar do fêmur.

Especial ênfase deve ser dada ao acometimento da coluna cervical, com alterações que predominam nos segmentos cervicais superiores. A fusão das articulações apofisárias é frequente, principalmente ao nível de C2 e C3. Hipodesenvolvimento de alguns corpos vertebrais pode ser identificado. Subluxação atlantoaxial é um achado comum e pode ter graves consequências.



Seu diagnóstico é feito a partir do estudo da coluna cervical na incidência lateral em flexão, medindo-se a distância entre o arco anterior do atlas e o processo odontoide do axis. Na criança essa distância é de aproximadamente 4 mm. Distâncias maiores indicam o processo.<sup>12,13</sup>

## OUTROS MÉTODOS DE IMAGEM

A ultrassonografia, a CT e a RM são comprovadamente mais eficazes na detecção precoce das alterações articulares e periarticulares. No entanto, são exames mais caros e de difícil acesso para a maioria dos pacientes em nosso país. A ultrassonografia de quadril deve ser realizada anualmente, uma vez que esta articulação é difícil de ser avaliada clinicamente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentre as doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial podemos citar as infecciosas como hepatites, rubéola e artrite séptica e pós-infecciosas como a febre reumática; malignidades e doenças hematológicas como leucemias e a anemia

falciforme; doenças imunológicas como deficiência seletiva de IgA, deficiência heterozigótica de C2 e a agamaglobulinemia ligada ao sexo; além de doenças do tecido conjuntivo como o lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e esclerodermia; vasculites e síndromes autoinflamatórias (Tabela 32.10).<sup>13</sup>

A forma de início sistêmico, caracterizada pela presença de febre e *rash* cutâneo, quando cursa sem artrite, dificilmente é diferenciada de infecções e quando cursa com artrite pode ser confundida com o lúpus eritematoso sistêmico. Culturas de materiais biológicos, a pesquisa do FAN (na AIJ sistêmica sua positividade é muito baixa), a contagem plaquetária (enquanto no lúpus pode haver plaquetopenia na AIJ sistêmica há plaquetose) contribuem para o diagnóstico diferencial.

A presença de anemia grave associada à plaquetopenia chama a atenção para a possibilidade de leucose. Linfadenomegalia volumosa sugere a presença de linfoma, estando indicada a biópsia para o diagnóstico diferencial.

Outra doença de diagnóstico diferencial difícil da AIJ sistêmica é a febre reumática aguda. A última usualmente cursa com febre contínua e artrite migratória muito dolorosa, com poucos sinais flogísticos. O acometimento das valvas cardíacas é raro na

**TABELA 32.10** Exclusões diagnósticas para a classificação da artrite idiopática juvenil (segundo Cassidy)

A) Outras doenças do tecido conectivo	F) Alterações não reumáticas dos ossos e articulações
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lúpus eritematoso sistêmico</li> <li>• Dermatomiosite e polimiosite</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Púrpura anafilactóide (Henoch-Schönlein)</li> <li>• Doença do soro</li> <li>• Poliartrite</li> <li>• Doença de Kawasaki, poliartrite infantil</li> <li>• Escleroderma</li> <li>• Doença mista do tecido conectivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma</li> <li>• Distrofia simpático-reflexa</li> <li>• Epifisiolise</li> <li>• Sinovite transitória dos quadris</li> <li>• Osteocondrites</li> <li>• Condromalácia de patela</li> <li>• Amiloidose</li> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Raquitismo, escorbuto</li> </ul>
B) Espondiloartrites	G) Doenças hematológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espondilite anquilosante</li> <li>• Artrite psoriásica</li> <li>• Doença de Reiter</li> <li>• Doença inflamatória dos colos: enterite regional, retocolite ulcerativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia falciforme</li> <li>• Hemofilia</li> <li>• Talassemia</li> </ul>
C) Artrite pós-infecciosa	H) Doenças neoplásicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite pós-<i>Yersinia</i>, <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Campylobacter</i></li> <li>• Febre reumática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemias e linfomas</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Tumores ósseos, cartilaginosos</li> <li>• Osteoartropatia hipertrófica secundária</li> <li>• Sinovite pigmentada vilonodular</li> <li>• Retículo-endotelioses</li> </ul>
D) Artrite infecciosa	I) Doenças reumáticas associadas com imunodeficiência
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacteriana (inclusive tuberculose, lues, gonorreia)</li> <li>• Virais e micóticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência seletiva de IgA</li> <li>• Agama ou hipogamaglobulinemia</li> <li>• Deficiências dos componentes do complemento</li> </ul>
E) Anomalias congênitas e alterações do sistema musculoesquelético de caráter genético	J) Reumatismo psicogênico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucopolissacaridoses (doença de Morquio)</li> <li>• Síndromes de hiper mobilidade (Ehlers-Danlos)</li> <li>• Febre familiar do Mediterrâneo</li> <li>• Gota</li> <li>• Artropatia diabética</li> </ul>	



AIJ. Títulos de antiestreptolisina O podem estar elevados nas duas condições.

A artrite que acompanha viroses como a rubéola e hepatites diferencia-se da AIJ fundamentalmente pela sua curta duração.

Na presença de mono ou oligoartrites é imperativo afastar artrites sépticas, tuberculose, traumas ou tumores. A análise do líquido sinovial, a biópsia da membrana sinovial e exames de imagem são os meios utilizados com este fim.

A anemia falciforme, pelo envolvimento do periósteo e por microinfartos ósseos, pode levar à periostite, simulando AIJ. A eletroforese de hemoglobina define o diagnóstico.

No acometimento primário da articulação do quadril deve-se pensar em condições como: infecção, sinovite transitória, condrólise ou subluxação congênita, uma vez que raramente é a primeira articulação acometida na AIJ, exceto na criança oligoarticular com HLAB27 positivo.

Certas anormalidades imunológicas como a deficiência seletiva de IgA, deficiência heterozigótica de C2, a agamaglobulinemia ligada ao sexo podem apresentar padrão de artrite semelhante ao da AIJ. A dosagem de imunoglobulinas e frações do complemento são decisivas no diagnóstico diferencial.<sup>12,13</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento da AIJ tem sofrido frequentes modificações fundamentadas nos trabalhos que comprovam a persistência da atividade de doença em muitos pacientes no decorrer da evolução. Embora seu principal objetivo seja a remissão da doença, com o mínimo de comprometimento do crescimento e do desenvolvimento, ainda não se dispõe da terapia ideal. Entretanto, o prognóstico da doença tem melhorado muito nos últimos anos em virtude dos progressos no manuseio das medicações.<sup>15-17</sup>

O controle da AIJ é baseado no tratamento farmacológico, nas terapias física e ocupacional e no suporte psicológico. Deve ser cuidadoso, de longo prazo, com monitorização periódica das medicações, da atividade da doença e dos possíveis danos causados por ela. Uma vez que a AIJ não é uma doença única, a abordagem terapêutica varia entre os subtipos, e não deve ser rígida, uma vez que no início da doença não há como saber quem irá evoluir para a remissão ou manter a atividade da doença, com risco para destruição articular e incapacidade permanente.

## MODALIDADES TERAPÊUTICAS

A fisioterapia e a terapia ocupacional são tão importantes quanto o tratamento medicamentoso devendo ser iniciadas o mais precocemente possível. Devemos estimular a utilização de órteses, quando necessárias, para prevenção de contraturas e para melhorar a amplitude do movimento e estimular a proteção aos danos articulares com medidas simples, como utilização de adaptadores para aumentar o diâmetro de ferramentas e objetos de uso diário (como colheres, pentes, canetas, entre outros). Mesmo nos casos mais avançados justifica-se o encaminhamento para a reabilitação. Profissionais qualificados, nestes casos, auxiliarão o paciente a resgatar a função e melhorar o fortalecimento muscular. Outros profissionais da equipe

multiprofissional são importantes: psicólogos, assistente social, dentista, nutricionista.<sup>18</sup>

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH)

Os AINH apresentam propriedades antipirética, anti-inflamatória e analgésica e têm sua ação no alívio da dor. Em paciente assintomático não há necessidade de uso. A efetividade de cada um dos medicamentos pode variar de paciente para paciente, e os efeitos adversos são, em geral, menos frequentes do que nos adultos. São poucos os AINH liberados pela Food and Drug Administration (FDA) para administração em crianças. A experiência com os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX2) é pequena em crianças. A Tabela 32.11 mostra os anti-inflamatórios não hormonais utilizados e suas respectivas doses.<sup>19,20</sup>

## CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios potentes, porém com indicações restritas em AIJ. São administrados pelas vias local, sistêmica ou intra-articular. Colírios de glicocorticoides são prescritos, por oftalmologistas, para crianças com uveíte. Infiltração articular com triancinolona hexacetona (1 a 2 mg/kg por articulação) é frequentemente indicada em oligo ou monoartrites. É rapidamente eficaz e, embora, não seja curativo, seu efeito pode ser prolongado. Eventualmente, essa articulação pode ser novamente infiltrada por até três vezes com intervalo de no mínimo um a dois meses.<sup>12</sup>

O uso oral do corticosteroide está formalmente indicado apenas para os pacientes com AIJ sistêmica que apresentam anemia intensa, pericardite ou miocardite graves ou febre não responsiva aos AINH, casos de síndrome de ativação macrofágica e uveíte anterior crônica não controlada com corticoterapia local. Nesses casos utiliza-se a prednisona ou a prednisolona na dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia, com retirada lenta e progressiva. Quando a artrite é grave e incapacitante, e o paciente tem muita dor na fase em que a droga modificadora de doença ainda não está agindo, os corticosteroides sistêmicos estão indicados, porém em pequenas doses (0,1 a 0,2 mg/kg/dia) e pelo menor período de tempo possível (até ocorrer a ação da droga antirreumática modificadora de doença).<sup>19</sup>

**TABELA 32.11** Medicações anti-inflamatórias não hormonais

Medicamento	Dose (mg/kg/dia)	Nº de tomadas por dia	Dose máxima (mg/dia)
Aspirina*	80-100	4 x /dia	4.800
Ibuprofeno*	30-50	3 a 4 x /dia	2.400
Naproxeno*	10-20	2 x /dia	1.000
Indometacina	1,5-3,0	3 x /dia	150
Tolmetin*	15-30	3 x /dia	1.600
Diclofenaco	2-3	3 x /dia	150
Piroxene	0,2 – 0,3	1 x /dia	20

\* Aprovadas para uso em crianças (FDA)



A pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona é a terapêutica indicada para os casos graves ou que necessitam de corticosteroide oral em doses altas, no sentido de poupar essas medicações e diminuir os efeitos adversos. A metilprednisolona é usada na dose de 30 mg/kg/dose por três dias a intervalos mensais. Durante o período da infusão o monitoramento deve ser realizado com medida de pressão arterial.

## TRATAMENTO ESPECÍFICO

O tratamento medicamentoso vem mudando muito, principalmente na última década. A introdução das drogas antirreumáticas modificadoras de doença ocorria após um período prolongado de observação de ausência de melhora. O metotrexato, droga de primeira escolha, era iniciado tardiamente. Atualmente, a tendência é iniciar a terapia específica mais precocemente.<sup>21</sup>

O metotrexato (MTX) é considerado o agente de segunda linha de primeira escolha para os pacientes com artrite ativa, por sua efetividade e toxicidade aceitáveis. Os pacientes com os subtipos poliarticular e oligoarticular estendido apresentam boa resposta a esta droga, entretanto a eficácia para o subtipo artrite relacionada à entesite é menor. A melhora costuma ocorrer em seis a oito semanas de dose efetiva, mas pode levar até seis meses. A dose estabelecida é de 0,4 a 1 mg/kg/semana (até no máximo de 40 mg), e pode ser administrada por via oral (de preferência em jejum) ou subcutânea (nos casos de má resposta ou intolerância à medicação oral, ou quando doses maiores que 20 mg/semana são necessárias). O metotrexato é bem tolerado na faixa etária pediátrica, porém desconforto abdominal, náuseas e aumento de transaminases podem ocorrer e costumam regredir com a suspensão da medicação ou redução da dose. Exames de hemograma e de enzimas hepáticas deverão ser realizados a cada 4 a 12 semanas. O uso concomitante de ácido fólico na dose de 1 mg/dia ou 5 mg/semana (até 24 horas após a administração do metotrexato), está indicado para se evitar a anemia megaloblástica, mucosite, úlceras orais e alguns dos efeitos adversos da medicação sobre o trato gastrointestinal, em especial a náusea. Infecções são raras e o aparecimento de neoplasias permanece controverso.<sup>21-22</sup>

O leflunomide tem sido usado na AIJ poliarticular ou oligoarticular estendida nos casos de falha ou intolerância ao metotrexato.<sup>21</sup> Os principais efeitos adversos são: diarreia, anorexia, dor abdominal, gastrite, aumento de transaminases, *rash* e reações alérgicas, alopecia e teratogenia. A dose é de 10 mg em dias alternados (para pacientes até 20 kg), 20 mg em dias alternados (para pacientes de 20 a 40 kg) ou 20 mg/dia (para pacientes com mais de 40 kg).

Os antimaláricos são cada vez menos utilizados em virtude de sua eficácia limitada. A dose preconizada é de 5 a 7 mg/kg/dia, em dose única diária da hidroxiquina, preferível ao difosfato de cloroquina, pela menor toxicidade ocular. Avaliação oftalmológica deve ser realizada a cada seis meses (fundo de olho e avaliação de campo visual).

A sulfassalazina ainda encontra indicação nos casos de artrite relacionada à entesite e na doença inflamatória intestinal, na dose de 40 a 60 mg/kg/dia (máximo de 2 g), em duas tomadas diárias.<sup>23</sup> *Rash*, anorexia, sintomas gastrointestinais e leucopenia

são os efeitos adversos mais frequentes. Recomenda-se avaliação hematológica periódica.

A ciclosporina, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, tem se mostrado eficaz no controle das manifestações sistêmicas resistentes à corticoterapia, nas uveítes em associação com o metotrexato e na síndrome de ativação macrofágica. Hipertensão arterial, alteração da função renal, hipertricose e hipertrofia gengival são importantes efeitos adversos.<sup>24</sup>

Alguns fatores de risco nos orientam para uma maior rapidez de instalação de novas terapêuticas como acometimento de punhos e quadris, presença de cistos ou erosões ósseas, presença de FR e ausência de resposta à terapia convencional (metotrexato em altas doses).<sup>21</sup> Atualmente, cerca de 25% dos pacientes recebem agentes biológicos.<sup>25</sup> A Figura 32.4 mostra o algoritmo de tratamento da AIJ.

## AGENTES BIOLÓGICOS

A terapia biológica representa um grande avanço no tratamento dos pacientes com AIJ. Ela tem sua indicação nos casos de envolvimento poliarticular apesar de uso de doses máximas de metotrexato (até 1 mg/kg/semana ou 40 mg/semana) durante pelo menos três meses, a menos que este seja contraindicado ou não tolerado; nos casos de manifestações sistêmicas corticorresistentes ou corticodependentes; nos casos de uveíte ativa resistente a corticosteroides e a drogas modificadoras de doença; e nos casos de comprometimento axial no subtipo artrite relacionada à entesite.

A terapia com agentes biológicos é uma importante opção para os pacientes com AIJ cuja doença é refratária ao tratamento convencional. Em caso de cirurgia esses agentes devem ser suspensos e reintroduzidos apenas na certeza de ausência de infecção e após cicatrização completa da ferida. A infecção ativa contraindica o início da terapia que deve ser suspensa até esta ser controlada. Os antifatores de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) foram a primeira classe de biológicos disponível para o tratamento da AIJ, seguidos pela anti-interleucina 1 (anti-IL1 – anakinra, rilonacepte e canakinumabe) e pelo anti-IL6 (tocilizumabe).<sup>17,18</sup>

### Antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ )

Tem sido usado no tratamento da AIJ com boa eficácia e representa um grande avanço no manejo destes pacientes. No entanto, as preocupações relacionadas à sua administração, principalmente na faixa etária pediátrica, estão relacionadas ao maior risco de infecções, como proceder em relação à imunização, os efeitos em longo prazo e a possibilidade do desenvolvimento de neoplasia ou desmielinização do sistema nervoso central. Os custos consideráveis também têm de ser levados em conta na indicação desses agentes. Geralmente são usados em associação com o metotrexato. Efeitos adversos são descritos: infecções como tuberculose, aparecimento de doenças autoimunes, doença desmielinizante e neoplasias. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma triagem para tuberculose.<sup>18,19,25,26</sup> São três os produtos atualmente disponíveis no mercado:

- **Etanercepte:** é um receptor solúvel que se liga ao TNF- $\alpha$  e impede a sua interação com os receptores da superfície



celular. É utilizado na dose de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg) por via subcutânea, duas vezes na semana (a cada quatro dias) ou em dose única semanal de 0,8 mg/kg/dose (máximo de 50 mg). O etanercepte tem se mostrado eficaz no tratamento da AIJ poliarticular, oligoarticular estendida e no comprometimento articular da AIJ sistêmica. Há também evidências de que ele retarda a progressão radiográfica da doença. Os efeitos adversos mais frequentes são as reações locais e as infecções do trato respiratório superior. O etanercepte é liberado para crianças a partir dos 2 anos de idade.<sup>18,19,25,26</sup>

- **Adalimumabe:** é um anticorpo monoclonal contra o TNF- $\alpha$ , totalmente humanizado, aplicado por via subcutânea a cada duas semanas, na dose de 24 mg/m<sup>2</sup> (de meia até uma ampola de 40 mg a cada duas semanas). Essa droga é indicada na AIJ poliarticular, oligoarticular estendida, na artrite relacionada à entesite e nas uveítes para pacientes a partir de 4 anos de idade.<sup>27</sup>
- **Infliximabe:** é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- $\alpha$ , que se liga ao TNF- $\alpha$  e bloqueia sua ligação aos receptores da superfície celular. Recomenda-se utilizá-lo por via endovenosa na dose de 3 a 5 mg/kg/dose nos dias 0, 15, 42 e a cada seis a oito semanas. Seu uso está indicado nas AIJ poliarticulares e oligoarticulares estendidas, na artrite relacionada à entesite, nas uveítes e nas artrites associadas à doença inflamatória intestinal. Reações de hipersensibilidade com febre, tremores, urticária, dispneia, hipertensão arterial e anafilaxia podem ocorrer durante ou imediatamente após a infusão. Essas reações podem ser evitadas ou minimizadas com o uso prévio de anti-histamínico, paracetamol e metilprednisolona. Os pacientes ainda podem desenvolver anticorpos anti-quiméricos bem como anticorpos antinúcleo e anti-DNA; para evitar estes efeitos preconiza-se o uso de MTX concomitante.<sup>28</sup>

### Anti-interleucina 1 (IL1)

- **Anakinra:** é um antagonista recombinante humano do receptor da IL1, que bloqueia sua ação. Essa ligação é reversível e tem uma vida média de quatro a seis horas, o que faz necessária a administração diária da medicação. A dose preconizada em crianças é de 1 a 2 mg/kg/dia por via subcutânea. O principal efeito adverso é a reação local de dor e queimação. Sua indicação ocorre principalmente nos pacientes com AIJ de subtipo sistêmico.<sup>24</sup>
- **Canakinumabe:** é um anticorpo monoclonal humano contra a IL1. Também tem indicação na AIJ sistêmica e é usado na dose de 2 a 4 mg/kg/dose mensalmente por via subcutânea.<sup>19,29</sup>

### Anti-interleucina 6 (IL6)

- **Tocilizumabe:** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL6 recomendado na dose de 8 mg/kg/dose (para pacientes com peso igual ou maior que 30 kg) ou 12 mg/kg/dose (para aqueles com peso menor que 30 kg) a intervalos quinzenais para a apresentação sistêmica e mensais para a apresentação



**FIGURA 32.3** Entese em fáscia plantar (subcalcâneo) e em inserção do tendão de Aquiles esquerdo (retrocalcâneo).

poliarticular. Pode ser usado em pacientes a partir dos 2 anos de idade. Os principais efeitos adversos são: neutropenia, aumento de transaminases e alteração de colesterol.<sup>30</sup>

### Anti-CD20

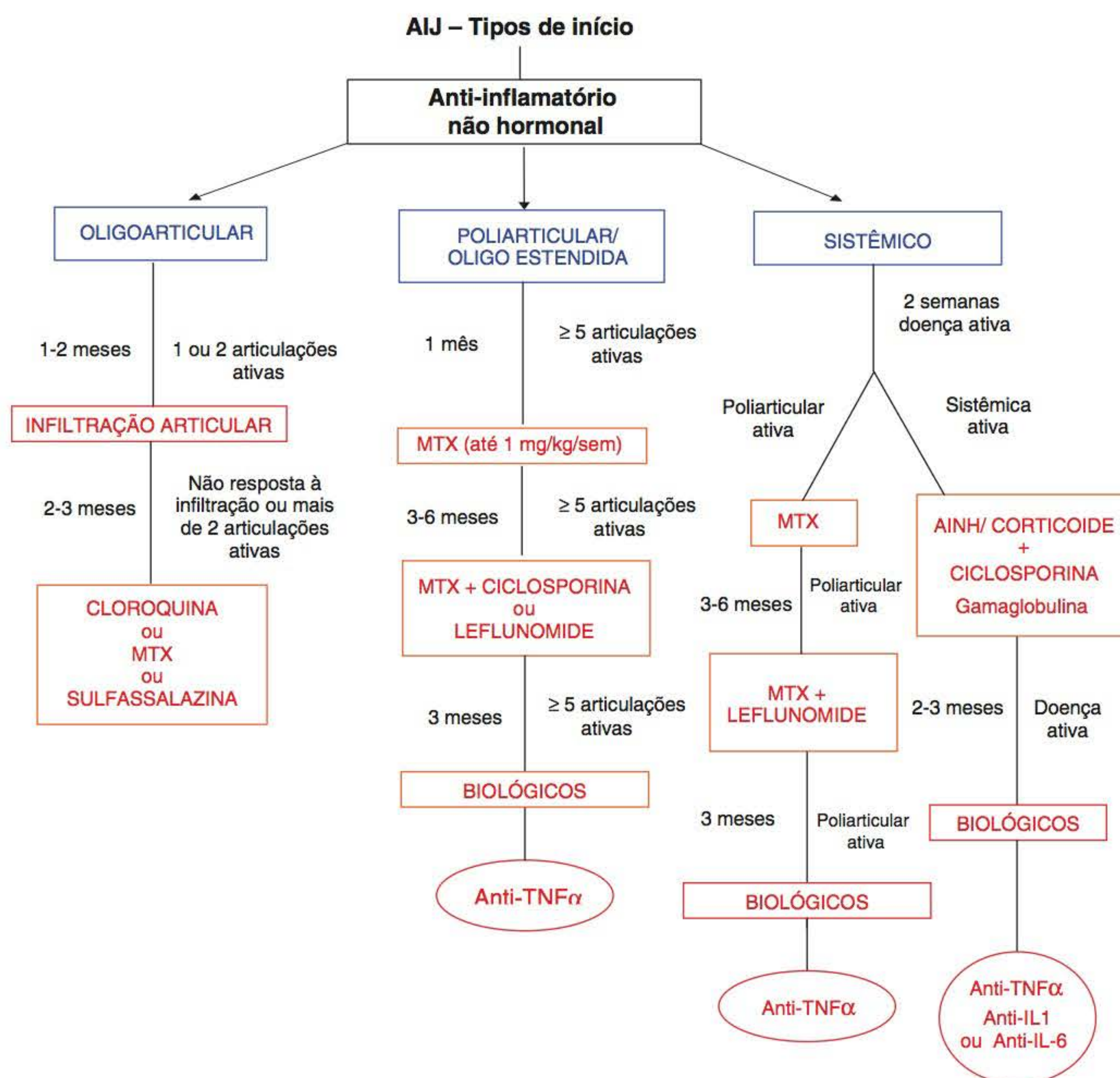
- **Rituximabe:** é um anticorpo monoclonal humanizado para o CD20, o principal marcador antigênico das células B maduras. A dose é de 750 mg/m<sup>2</sup> (até 1 g), duas doses a intervalo quinzenal e depois a cada seis meses. Seu uso se restringe a pacientes maiores de 18 anos e tem melhor resposta nos pacientes com AIJ com positividade do FR.<sup>31</sup>

### Bloqueador da coestimulação

- **Abatacepte (CTLA4 Ig):** é um modificador da resposta imune que atua como bloqueador da coestimulação, interferindo com a interação do CD28-CD80/86 nas células T ativadas. É administrado mensalmente, por via endovenosa, na dose de 10 mg/kg, quinzenalmente por três doses e, depois, mensalmente. As reações às infusões são geralmente leves e incluem vertigens, náuseas ou cefaleia; raramente são observadas hipotensão e hipersensibilidade. Os efeitos adversos mais frequentes são as infecções leves. Podem ser usados em pacientes acima de 6 anos de idade.<sup>32</sup>

A Figura 32.4 mostra o algoritmo de tratamento da AIJ de acordo com seu subtipo.





**FIGURA 32.4** Algoritmo para o tratamento da Artrite Idiopática Juvenil.

AIJ: artrite idiopática juvenil; MTX: metotrexato; AINH: anti-inflamatório não hormonal; Anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral; Anti-IL1: anti-interleucina 1; Anti-IL6: anti-interleucina 6.

## OUTRAS MEDICAÇÕES

A imunoglobulina endovenosa mostrou-se eficaz em casos isolados de AIJ sistêmica de difícil controle, porém de modo transitório. Seu uso também fica limitado devido ao alto custo.<sup>24</sup>

## TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea tem sido realizado excepcionalmente em crianças com AIJ refratária à terapêutica habitual.<sup>33</sup>

## TRATAMENTO DA UVEÍTE ANTERIOR CRÔNICA

Uma grande parte dos pacientes com AIJ e uveíte anterior crônica pode evoluir com sequelas e, consequentemente, cegueira. Por essas razões devemos estar atentos para a necessidade de intervenção, com modificação das doses e substituição das medicações nos casos refratários. Se houver falha no tratamento com a medicação tópica é indicada a introdução de corticosteroide oral e drogas de segunda linha, como o MTX e a ciclosporina, nas doses habitualmente utilizadas. Entretanto, alguns podem não responder a essas medicações sendo necessária a introdução

de um agente anti-TNF- $\alpha$ . O contato contínuo com o oftalmologista é fundamental para boa condução desses pacientes.<sup>34</sup>

## OSTEOPOROSE

Recomenda-se o uso de cálcio em todos os pacientes que não apresentem ingestão adequada do mesmo. Nos casos de uso crônico de glicocorticoide, o não ganho de massa óssea ou a presença de escore Z menor que menos 2 DP indica a associação de cálcio com vitamina D. Quando houver fratura ou não resposta ou intolerância ao cálcio associado à vitamina D, está indicado o bisfosfonato (alendronato – 35 mg/semana para crianças com até 30 kg e 70 mg/semana para aquelas com peso superior) por no máximo um ano, com reavaliação da densitometria óssea no final desse período.<sup>35</sup>

## CONTROLE DA DOENÇA INATIVA E DA REMISSÃO CLÍNICA

Wallace *et al.* definiram doença inativa baseados nos seguintes critérios: nenhuma articulação com artrite ativa, ausência de febre, *rash*, serosite, esplenomegalia ou linfadenomegalia generalizadas atribuídas à AIJ, ausência de uveíte ativa, VHS



e PCR dentro da normalidade ou se elevadas não atribuíveis à AIJ, avaliação global do médico indicando doença inativa e rigidez matinal com duração menor de 15 minutos. Seis meses de doença inativa em uso de medicação define remissão com medicação, e 12 meses de doença inativa sem medicação define remissão sem medicação.<sup>15</sup>

Não há consenso entre os diversos autores sobre o tempo de manutenção da medicação após a obtenção da remissão clínica. As recomendações variam de 6 a 24 meses de remissão antes de iniciar a redução da medicação de segunda linha. Há evidências de que crianças em uso de MTX tendem a continuar em remissão se a medicação for mantida por pelo menos um ano após a constatação da inatividade clínica e laboratorial.<sup>21,36</sup>

## CURSO E PROGNÓSTICO

Uma considerável parte dos pacientes irá atingir a fase adulta com sinais de atividade inflamatória articular e diminuição da capacidade funcional. Somente 40%-60% dos pacientes apresentam doença inativa ou remissão clínica na evolução. Apesar disso a proporção de pacientes com limitações funcionais graves não tem sido muito alta, ficando em torno de 2,5%-10%.<sup>37,38</sup> A AIJ é uma doença heterogênea, de prognóstico e curso variáveis que dependem basicamente do seu modo de início.

Diversos indicadores de pior prognóstico têm sido identificados, inclusive a idade de aparecimento precoce, a presença de artrite simétrica, o envolvimento precoce de punhos e quadris, a presença de artrite persistentemente ativa, a intensidade do processo inflamatório em seu início, a detecção do FR e as alterações radiográficas precoces (presença de erosões).<sup>39</sup>

A artrite sistêmica tem curso variável. Em cerca de 50% dos pacientes a doença é caracterizada por curso monocíclico ou por curso intermitente, com recidivas seguidas por períodos de remissão. Nesses casos a artrite é acompanhada por períodos de febre e remite quando a inflamação sistêmica é controlada. O prognóstico a longo prazo é usualmente bom. Na outra metade dos pacientes a doença segue um curso crônico, sem episódios de remissão. Em muitos casos, os sintomas sistêmicos se resolvem e a criança segue com artrite crônica. Essa forma de doença sistêmica que evolui com artrite crônica é, provavelmente, o subtipo mais grave da AIJ, podendo levar a acentuada destruição articular. A síndrome de ativação macrófaga persiste como a complicação mais séria e potencialmente fatal e deve ser precocemente reconhecida e tratada. Infecções, amiloidose, tamponamento cardíaco e causas pleuropulmonares também podem levar a óbito.

Pacientes com oligoartrite têm, em geral, melhor prognóstico com taxa de remissão em até 70%. Crianças com iridociclite estão sob o risco de sérias complicações, entre as quais se incluem sinéquias posteriores, ceratopatia em faixa, catarata, glaucoma e até amaurose. O bom prognóstico do paciente com iridociclite reside no diagnóstico e tratamento precoces.

O curso da forma poliarticular FR positivo é caracterizado, assim como entre os adultos, por envolvimento articular difuso e progressivo. A poliartite soronegativa tem prognóstico variável, o que mostra, mais uma vez a heterogeneidade do subtipo. Em geral os pacientes com artrite psoriásica têm prognóstico pior, com frequente comprometimento de pequenas articulações. O



**FIGURA 32.5** Órtese em paciente com AIJ poliarticular, fator reumatoide positivo.

curso daqueles com artrite relacionada à entesite também é variável; alguns desenvolvem o comprometimento do esqueleto axial e espondilite anquilosante.

A principal característica da artrite crônica na infância é o efeito que a doença exerce em ossos e articulações em desenvolvimento. Distúrbios de crescimento em locais cronicamente inflamados resultam em hiperdesenvolvimento (possivelmente relacionado à hipervascularização gerada pelo processo inflamatório) ou hipodesenvolvimento (secundário à lesão do centro de crescimento ou fusão prematura das placas epifisárias) do osso justa-articular. Anormalidades no crescimento e na morfogênese de segmentos do esqueleto podem também resultar em trações irregulares nas estruturas de crescimento. Micrognatia, desenvolvimento anormal dos quadris, alteração no comprimento dos membros inferiores são exemplos possíveis desse processo.<sup>18,40</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Ruddy S, Sledge C, Harris ED, Firestein G, Budd RC, Sargent JS. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2001. p. 1297-313.
2. Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese M, Firestein G et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1579-96.
3. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol. 1995; 22(8):1566-9.
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol. 1998; 25(10):1991-4.
5. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? J Rheumatol. 2002; 29(7):1520-30.
6. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. Curr Opin Rheumatol. 2000; 12(5):410-4.
7. Hui-Yuen JS, Imundo LF. A review guide to oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Ann. 2012; 41(11). doi: 10.3928/00904481-20121022-09.
8. Hay AD, Ilowite NT. Systemic juvenile idiopathic arthritis: a review. Pediatr Ann. 2012; 41(11).



9. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*. 2013; 61(2):345-8.
10. Tebo AE, Jaskowski T, Davis KW, Whiting A, Clifford B, Zeff A et al. Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10(1):29.
11. Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, Nabih M, Atwa H et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial). *Joint Bone Spine*. 2013; 80(1):38-43.
12. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 211-35.
13. Santos F, Carvalho MAP, Pinto JA, Rocha ACH, Ribeiro W. Artrite idiopática juvenil em um serviço de reumatologia: Belo Horizonte, Minas Gerais/Juvenile idiopathic arthritis in a department of rheumatology: Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(1):48-53.
14. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117(5):1843-5.
15. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(7):929-36.
16. Colbert RA, Thompson SD, Glass DN. Integrative Genomics. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 60-70.
17. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012; 70(3):152-66.
18. Ruth NM, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4(2):99-100.
19. Ruperto N, Martini A. Current medical treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Front Pharmacol*. 2011; 2:60.
20. Hilario MO, Terreri MT, Len CA. Anti-inflamatórios não hormonais inibidores da ciclooxigenase-2. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(5 Suppl):S206-12.
21. Giannini EH, Brewer EJ Jr, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 326(16):1043-9.
22. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(9):1349-56.
23. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernández-Garduño A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(10):941-2.
24. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):465-82.
25. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(6):1987-94.
26. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Paediatric Rheumatology Collaborative Group et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1638-44.
27. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Pediatric Rheumatology International Trials Organization et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359(8):810-20.
28. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or Etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(3):245-7.
29. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constatin T, Wulffraat N et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2396-406.
30. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367(25):2385-95.
31. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, Denisova RV, Chistyakova EG. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(9):1163-72.
32. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6):1792-802.
33. Delemarre E, Roord S, Wulffraat N, van Wijk F, Prakken B. Restoration of the immune balance by autologous bone marrow transplantation in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011; 6(1):3-9.
34. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7):2079-80.
35. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS. Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Medical Association, Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(4):569-93.
36. Broughton T, Armon K. Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease modifying anti-rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. *Paediatr Drugs*. 2012; 14(1):7-12.
37. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year follow up. *J Rheumatol*. 2003; 30(3):579-84.
38. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res*. 2009; 72(Suppl 1):20-5.
39. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(5 Suppl 31):S89-93.
40. Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the pediatric perspective. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(8):734-42.



## Lúpus eritematoso sistêmico na infância

Lúcia Maria de Arruda Campos

Adriana Maluf Elias Sallum

Clóvis Artur Almeida da Silva

### DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é bastante desafiador, uma vez que os pacientes podem manifestar uma vasta diversidade de sintomas e sinais, que podem se apresentar de forma aguda ou insidiosa. Atualmente, o diagnóstico se baseia nos Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico estabelecidos e validados em 1982 pelo American College of Rheumatology (ACR), para população de adultos, e revisados pela última vez em 1997<sup>1</sup> (Tabela 33.1). Trata-se de uma lista que inclui 11 manifestações clínicas e laboratoriais, sendo que para o diagnóstico da doença é necessária a presença de ao menos quatro delas, de forma concomitante ou evolutiva. Na faixa etária pediátrica, os pacientes demoram, em média, quatro meses para o preenchimento dos critérios.

Recentemente, o grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) desenvolveu e validou novos critérios para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes adultos maiores de 18 anos, denominado SLICC classification

criterio.<sup>2</sup> De acordo com esses critérios é necessária a presença de quatro critérios, incluindo ao menos um dos 11 critérios clínicos e ao menos um dos seis critérios imunológicos, ou o paciente deve ter biópsia que comprove nefrite lúpica na presença de fator antinúcleo (FAN) ou anticorpo anti-DNA dupla hélice. Nos adultos, comparando-se esses critérios aos critérios do ACR de 1997, a SLICC classification criteria apresenta maior sensibilidade (97% *versus* 83%), apesar de menor especificidade (84% *versus* 96%). Atualmente, existe uma proposta em andamento para a validação internacional desses novos critérios para o LESJ, e este critério tem sido recentemente utilizado na prática clínica.

### EPIDEMIOLOGIA

As reais incidência e prevalência do LESJ são desconhecidas. Estudos americanos sugerem uma prevalência de cinco a dez casos para cada 100 mil crianças. Sexo feminino, idade e raça são

**TABELA 33.1** Critérios para classificação do lúpus eritematoso sistêmico do American College of Rheumatology<sup>1</sup>

Critérios
1. Eritema malar
2. Eritema discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlcera de mucosa oral ou nasal
5. Artrite não erosiva
6. Serosites (pleurite e/ou pericardite)
7. Alterações renais (proteinúria superior a 500 mg/dia e/ou presença de cilindrúria)
8. Alterações neurológicas (convulsão e/ou psicose na ausência de distúrbios metabólicos, hipertensão arterial ou infecções)
9. Alterações hematológicas (anemia hemolítica com reticulocitose e/ou leucopenia [menos que 4.000/mm <sup>3</sup> ] e/ou linfopenia [menos que 1.500/mm <sup>3</sup> ] e/ou plaquetopenia [menos que 100.000/mm <sup>3</sup> ], em duas ou mais ocasiões)
10. Alterações imunológicas (presença de anticorpos antifosfolípidos [anticardiolipina IgM ou IgG e/ou anticoagulante lúpico e/ou reações sorológicas falsamente positivas para sífilis] e/ou anticorpo anti-DNA e/ou anticorpo anti-Sm)
11. Fator antinúcleo (FAN) positivo



fortes influências quando a incidência é avaliada entre crianças no período pré- e pós-puberal.<sup>3</sup>

No sexo masculino, entre crianças de 1 a 9 anos, a frequência de LES é de um para cada 100 mil; e na idade de 10 a 19 anos, 1,61 para cada 100 mil.<sup>3</sup>

Enquanto no sexo feminino, na raça branca, o aumento na puberdade vai de 1,27 a 4,40 por 100 mil; nas afro-americanas, 3,72 a 19,86 por 100 mil; nas asiáticas, 6,16 a 31,14 por 100 mil e nas hispânicas, 4,62 a 13 por 100 mil.<sup>3</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em aproximadamente 15% dos pacientes, o LES tem início antes dos 18 anos de idade. Nas crianças com menos de 5 anos a doença é muito rara, e a idade de início pode contribuir para uma diferenciação tanto no curso da doença quanto a apresentação clínica, envolvimento de órgãos e positividade de autoanticorpos.<sup>4</sup> O LES de início na infância apresenta maior gravidade quando comparado ao de início na vida adulta, e menor idade de início correlaciona-se com o pior prognóstico.

O LESJ se caracteriza pelo acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, podendo se manifestar de forma extremamente variável em cada caso. Pode se apresentar de maneira insidiosa, com o aparecimento gradual dos sintomas durante vários meses, mas na infância costuma se manifestar de forma mais aguda, com o comprometimento de vários órgãos simultaneamente, com diferentes gravidades, em questão de poucas semanas.

- **Sintomas constitucionais:** febre, perda de peso, astenia e anorexia são frequentes no lúpus pediátrico. A febre ocorre em até 60% dos casos, podendo assumir diferentes padrões de frequência e intensidade, e está relacionada aos períodos de ativação da doença. Por vezes, esse é o sintoma inicial do LESJ, o que faz com que esta patologia seja lembrada no diagnóstico diferencial de casos de febre de origem indeterminada. Perda de peso também está associada à atividade da doença e ocorre em até 40% dos casos.
- **Comprometimento reticuloendotelial:** adenomegalia localizada ou generalizada (50%) e hepatoesplenomegalia (20%-30%) podem ser observadas em pacientes lúpicos, como manifestações inespecíficas de uma doença inflamatória sistêmica. A presença desse tipo de comprometimento, especialmente se associado à febre, inclui o LESJ no diagnóstico diferencial de processos infecciosos e neoplásicos. A elevação de enzimas hepáticas pode ser explicada pela atividade da doença, pelo uso de medicamentos hepatotóxicos, pelas alterações metabólicas, pelas hepatites virais e pela esteatose hepática secundária ao uso de corticosteroides, mas raramente é observado o comprometimento autoimune do fígado. A associação de LESJ com hepatite autoimune tipo 1, caracterizada por elevação das enzimas hepáticas, hipergamaglobulinemia, presença de FAN e anticorpo antimúsculo liso e biópsia hepática compatível, ocorrem em menos de 2% dos pacientes.<sup>5</sup> A asplenia funcional tem sido descrita em crianças com lúpus no decorrer do curso da doença, aumentando o risco de infecções por agentes capsulados.

- **Manifestações gastrointestinais:** os sintomas gastrointestinais são mais frequentemente relacionados ao tratamento medicamentoso e às infecções oportunistas. A dor abdominal observada em pacientes com LESJ em decorrência da doença em si pode ser atribuída a diversas causas, como gastrite autoimune, vasculite mesentérica, infarto esplênico e peritonite. A pancreatite aguda é um acometimento raro (4,2%), mas muito grave em pacientes com LESJ, e está associada à intensa atividade da doença e à presença da síndrome de ativação macrofágica.<sup>6</sup>
- **Comprometimento mucocutâneo:** as manifestações mucocutâneas estão presentes em até 86% dos casos de LESJ e podem se apresentar de diversas maneiras, como vasculites, púrpura palpável, urticária,<sup>7</sup> eritema polimorfo, eritema palmoplantar, pequenos infartos digitais, úlceras, livedo reticular, fenômeno de Raynaud, nódulos subcutâneos, paniculite lúpica<sup>8</sup> e até mesmo lesões bolhosas. O eritema malar em asa de borboleta está presente em cerca de 45% dos casos e não é específico do lúpus, podendo ser observado em situações como reações a drogas, dermatomiosite juvenil e dermatite seborreica. Os quadros cutâneos podem ser desencadeados ou exacerbados pela exposição solar, fenômeno conhecido como fotossensibilidade (50%), o que explica a maior distribuição das lesões cutâneas em áreas expostas, como face, pescoço e membros superiores.

Lesões subagudas e crônicas são raras na infância. O lúpus discoide ocorre em 20% dos casos. Inicia-se como uma placa ou pápula eritematodescamativa aderida e que evoluiu para lesão hipo ou hiperocrômica cicatricial.

Alopecia, por sua vez, é observada com frequência nesses pacientes (40%), sendo geralmente uma perda difusa, podendo se concentrar na região frontal. A alopecia está relacionada com a atividade de doença, sendo reversível em períodos de remissão. Raramente as lesões são irreversíveis, estando relacionadas à presença de lesões discoides no couro cabeludo.

O envolvimento das mucosas ocorre em 20%-50% dos casos e se caracteriza por lesões de bordas eritematosas, com centro claro e, habitualmente, são indolores. Afetam lábios, palato duro, palato mole, gengiva e septo nasal.

- **Comprometimento musculoesquelético:** trata-se de um dos comprometimentos mais comuns no lúpus juvenil, afetando até 88% dos casos. Artrite e artralgia são as manifestações mais frequentes e podem afetar grandes e pequenas articulações, habitualmente de modo simétrico, com caráter agudo e recorrente, que respondem bem aos anti-inflamatórios não hormonais, e que habitualmente melhoram sem deformidades. Excepcionalmente (2,6%), podem evoluir para cronicidade, com erosões. A sobreposição de LESJ com um quadro de poliartrite crônica, limitação do movimento articular, presença de fator reumatoide e alterações radiológicas foi descrita como uma nova entidade ou subtipo de lúpus conhecido como *rhupus*, que pode ser observado em menos de 1% dos casos e apresenta a pior resposta terapêutica.<sup>9</sup> Em outras ocasiões, artrite crônica em pequenas articulações das mãos pode evoluir para deformidades em pescoço de cisne e desvio ulnar dos dedos, conhecida como artropatia de Jaccoud.



A osteonecrose avascular (40%) pode ser observada na epífise de ossos longos, especialmente nas regiões de joelhos e quadris, secundária à vasculite, ao uso crônico de corticosteroides ou ainda à presença de anticorpos antifosfolípidos. Pode ser extremamente dolorosa e incapacitante.

A musculatura também pode ser afetada, com mialgia e fraqueza muscular, podendo estar relacionada à atividade do lúpus ou ao uso de corticosteroides.

- **Comprometimento hematológico:** todas as séries hematológicas podem estar comprometidas no paciente com lúpus. A anemia, com níveis de hemoglobina menores do que 10 g/dL, afeta 50% dos casos, podendo estar relacionada à baixa produção ou à destruição periférica causada pela presença de autoanticorpos, caracterizando a anemia hemolítica autoimune, que pode preceder em anos os demais sintomas da doença. A leucopenia abaixo de 4.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> também é frequente (30%-55%), especialmente à custa de linfopenia (níveis menores que 1.500 linfócitos/mm<sup>3</sup>), predispondo a processos infecciosos. A trombocitopenia autoimune, com plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, é encontrada em 10%-30% dos pacientes e, assim como a anemia hemolítica autoimune, pode ser a primeira manifestação da doença.
- **Comprometimento cardíaco:** as manifestações cardíacas do lúpus são frequentemente subclínicas, sendo detectadas por exames ecocardiográficos de rotina ou por estudos em autópsias. Todos os folhetos cardíacos podem ser comprometidos. O pericárdio é a estrutura mais frequentemente afetada (25%), mas raramente cursa com tamponamento cardíaco. A miocardite pode ser a causa de insuficiência cardíaca congestiva. Por fim, as válvulas cardíacas podem apresentar alterações como espessamento de folhetos, lesões verrucosas não infecciosas ou mesmo perfurações, caracterizando a endocardite de Liebman-Sacks. A endocardite pode ser observada em 11%-28% dos pacientes, chegando a 50% dos casos em estudos por autópsia. A presença da valvulopatia de Liebman-Sacks está fortemente associada à presença de anticorpos antifosfolípidos, por meio de mecanismos ainda controversos.<sup>10</sup> Raramente visto na faixa etária pediátrica, o infarto agudo do miocárdio é considerado uma importante causa de morbimortalidade em longo prazo nos pacientes com LESJ, tendo em vista o grande número de fatores de risco para aterosclerose precoce observada nesses pacientes.
- **Comprometimento pulmonar:** assim como no comprometimento cardíaco, o quadro pulmonar costuma ser oligossintomático. A manifestação mais comum é a pleurite (10%-37%), com ou sem derrame pleural, que pode se manifestar com dor torácica. Pneumonite intersticial pode ser observada na radiografia de tórax como infiltrados parenquimatosos, que devem ser diferenciados de processos infecciosos. Outras manifestações incluem hipertensão pulmonar, fenômenos tromboembólicos e disfunção diafragmática. Alterações subclínicas podem ser evidenciadas pela realização de provas de função pulmonar em 37%-87% dos pacientes com LESJ, com doença restritiva ou defeito de difusão. Apesar de rara, a hemorragia pulmonar é uma manifestação de extrema gravidade e potencialmente fatal, que se apresenta com tosse, dispneia com insuficiência respiratória aguda, hemoptise e queda abrupta do hematócrito.<sup>11</sup>

- **Comprometimento renal:** a nefrite no LESJ é mais frequente em relação aos pacientes adultos com lúpus, sendo a principal responsável pela maior morbimortalidade observada na faixa etária pediátrica. Esta ocorre em até 70% dos casos de LESJ, apresentando-se geralmente nos primeiros dois anos de doença. Pode se manifestar com hematúria, leucocitúria, proteinúria, presença de cilindros celulares, edema, hipertensão ou alteração da função renal, podendo evoluir para insuficiência renal aguda ou crônica. Sugere-se que a biópsia renal seja sempre realizada nos pacientes com evidência de comprometimento renal, pois permite classificar as alterações histológicas em classes de I a VI<sup>12</sup> e avaliar o índice de atividade e cronicidade das lesões, informações que auxiliam no direcionamento da escolha terapêutica e na determinação do prognóstico da doença.

Aproximadamente 50% dos pacientes com nefrite lúpica na faixa etária pediátrica apresentam classes proliferativas (III ou IV), que são as classes histológicas com maior gravidade e relacionadas com o pior prognóstico. A apresentação clínica da nefrite lúpica é variável, com alterações urinárias leves, síndrome nefrítica ou nefrótica e insuficiência renal dialítica. Após tratamento, pode entrar em remissão, mas pode também apresentar recidiva a qualquer momento. Cerca de 1/3 dos pacientes apresenta recidiva renal no período de 8 anos.<sup>13</sup>

- **Envolvimento neuropsiquiátrico:** a prevalência desse comprometimento no LESJ varia de 22%-95%, de acordo com diferentes casuísticas. Pode ser a primeira manifestação da doença, mas com maior frequência aparece durante a evolução. Existem 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao lúpus, sendo 12 relacionadas ao sistema nervoso central e sete ao sistema nervoso periférico<sup>14</sup> baseado em alterações clínicas, laboratoriais e exames de imagem. Estas são também utilizadas para classificação do LESJ na prática diária. As alterações mais frequentemente observadas incluem: cefaleia, distúrbios do humor (especialmente a depressão), convulsão, alterações cognitivas, estado confusional agudo, psicose e acidente vascular cerebral. Mielite transversa é rara, e coreia, quando é a primeira manifestação do lúpus, deve ser diferenciada daquela presente na febre reumática. A presença de alterações neuropsiquiátricas deve ser sempre diferenciada de distúrbios metabólicos, eventos adversos de medicações e processos infecciosos, como meningite viral ou bacteriana, tuberculose ou infecções fúngicas, que apresentam maior prevalência em pacientes lúpicos, dada a imunossupressão própria da doença ou secundária à terapêutica imunossupressora.
- **Comprometimento ocular:** todos os componentes do sistema visual podem ser afetados por isquemia e por processos inflamatórios no LES, secundário à síndrome antifosfolípide, atividade da doença ou infecções. Perda visual pode resultar de retinopatia com microangiopatia, doença vasooclusiva da retina, neurite óptica, uveíte, esclerite, catarata e glaucoma nos pacientes com LES e pode variar de transitória a perda visual leve, até cegueira irreversível.<sup>15</sup> Com maior frequência podem ser observadas ceratoconjuntivite seca e vasculite retiniana. Outras manifestações mais raras incluem: coroidite, episclerite, esclerite, ceratite, conjuntivite, neurite óptica e oftalmoplegia.



- **Manifestações endócrinas:** tireoidite e diabetes autoimune podem estar associadas ao LESJ.<sup>16</sup> Podem ocorrer irregularidades menstruais decorrentes da atividade de doença, do uso de altas doses de corticosteroides e da ciclofosfamida.<sup>17</sup>
- **Síndrome de ativação macrofágica:** a síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma entidade caracterizada pela proliferação de linfócitos T e macrófagos na medula óssea e em outros órgãos do sistema retículo-endotelial com hipersecreção de citocinas inflamatórias e fagocitose das células hematopoiéticas. Essa situação ocorre associada a doenças neoplásicas, infecciosas e autoimunes, podendo ocorrer em 0,9%-4,6% dos pacientes portadores de LESJ. No entanto, acredita-se que esta é uma manifestação subdiagnosticada, uma vez que sua apresentação é muitas vezes difícil de diferenciar de processos infecciosos e da atividade do lúpus. Clinicamente, observa-se febre, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, alterações neurológicas, citopenias, alteração da função hepática, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Recentemente, foram publicados critérios preliminares para a detecção da SAM no LESJ para auxiliar no diagnóstico dessa manifestação.<sup>18</sup> O aspirado de medula óssea para evidenciar a hemofagocitose (critério histológico) deve ser realizado para confirmação nos casos duvidosos.
- **Síndrome antifosfolípides:** a síndrome antifosfolípides (SAF) é definida pela presença de pelo menos um evento trombótico em vasos de qualquer calibre em qualquer sítio do organismo ou perdas fetais recorrentes, associado à presença de anticorpos antifosfolípides (anticardiolipina IgG ou IgM, anticoagulante lúpico ou anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgG ou IgM) positivos em duas ou mais ocasiões com ao menos 12 semanas de intervalo.<sup>19</sup> Aproximadamente metade dos pacientes que desenvolve a SAF na infância tem a doença associada a outra condição autoimune (SAF secundária), sendo 83% dos casos associados ao LESJ. Os pacientes com SAF secundária desenvolvem a doença em uma idade mais avançada (em média 12,8 anos) e com maior frequência de eventos trombóticos venosos associados a manifestações hematológicas e cutâneas<sup>20</sup> quando comparados com as crianças e adolescentes com SAF primária. Os anticorpos antifosfolípides têm frequência elevada no LESJ, estando presentes em até 75% dos casos, o que piora o prognóstico desses pacientes, uma vez que aumenta o risco de eventos trombóticos, já elevado em virtude da vasculite, do uso de corticosteroides, da dislipidemia, da hipertensão e da uremia, muitas vezes presentes nesses casos. De acordo com a literatura, apesar da alta frequência desses anticorpos no LESJ, a presença de manifestações clínicas da SAF são observadas em 14% dos pacientes.<sup>21</sup>

## LABORATÓRIO

- **Anticorpos antinucleares (ANA):** o fator antinúcleo (FAN) também é conhecido como ANA e, mais recentemente, denominado como pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares, é realizado pela técnica de imunofluorescência indireta (PAAC-IFI) em células HEp-2 (células tumorais derivadas de carcinoma laríngeo humano). É um exame

de rastreamento na pesquisa de autoanticorpos em pacientes com suspeita de doenças autoimunes, fazendo parte dos critérios de classificação para o diagnóstico de LES. Considera-se que praticamente todos os pacientes lúpicos apresentam FAN positivo, uma vez que as técnicas atuais aumentaram a sensibilidade do exame, mas, por outro lado, diminuíram sua especificidade, sendo que o FAN pode ser encontrado mesmo em alguns indivíduos sem evidência de doença autoimune. Recentemente, foi publicado o III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2,<sup>22</sup> que teve como objetivos uniformizar o método da pesquisa do FAN e a descrição de seus padrões, associar esses padrões a um ou mais antígenos celulares e determinar suas possíveis associações clínicas. Os padrões mais frequentemente associados ao LES são os padrões nuclear homogêneo e pontilhados fino e grosso. O único padrão específico de LES é o padrão nuclear pontilhado pleomórfico sugestivo de anticorpos anti-PCNA. No entanto, esse padrão só é observado em 1%-3% dos pacientes com LES.

- **Anticorpo anti-DNA de dupla hélice:** apesar de apenas metade dos pacientes com LESJ ser positiva para esse anticorpo, o anticorpo anti-DNA é considerado um marcador de LES, uma vez que sua especificidade é de cerca de 96%. Além de sua importância diagnóstica, fazendo parte dos critérios de classificação da doença, o anticorpo anti-DNA tem importância prognóstica por sua associação com o comprometimento renal desses pacientes e também é útil para o seguimento, uma vez que sua presença está associada à atividade da doença, estando incluso no escore SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). É pesquisado pela técnica da imunofluorescência indireta, que utiliza a *Crithidia luciliae* como substrato, com maior especificidade, ou pela técnica do ensaio imunoenzimático (ELISA), com maior sensibilidade em detrimento da especificidade.
- **Anticorpo anti-Sm:** o anticorpo anti-Sm é também considerado marcador do diagnóstico do LES, estando listado como um dos critérios laboratoriais da doença. No entanto, a positividade desse anticorpo é observada em apenas 30% dos casos. Pacientes com LES positivos para esse anticorpo habitualmente apresentam o padrão nuclear pontilhado grosso de FAN. Existem controvérsias sobre a associação desse anticorpo com determinadas manifestações clínicas, sugerindo que a positividade do anti-Sm em pacientes de etnia não branca esteja associada com um curso de doença mais grave.<sup>23</sup>
- **Anticorpos antifosfolípides:** os anticorpos antifosfolípides (aPL) constituem uma ampla família de autoanticorpos direcionados contra fosfolípides, mas apenas os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico fazem parte dos critérios diagnósticos do LES. Estudos longitudinais observam 75% de positividade desses anticorpos no LESJ. A positividade dos anticorpos aPL varia durante a evolução dos pacientes com LES, tornando maior a possibilidade de seu encontro quanto maior for o tempo de seguimento e a frequência de sua pesquisa. Os anticorpos anticardiolipina são os mais comumente encontrados, mas os fenômenos trombóticos são mais frequentes naqueles pacientes positivos para o anticorpo anticoagulante lúpico.



- **Anticorpos antiproteína P ribossomal:** esses anticorpos também são altamente específicos do LES, porém com baixa sensibilidade (12%-28%). Sua presença é classicamente associada ao comprometimento neuropsiquiátrico (29%), especialmente psicose (45%) e depressão (88%). O título oscila com a atividade psiquiátrica, sem relação com a atividade da doença sistêmica. Mais recentemente, o anticorpo anti-P foi associado à presença de proteinúria e à classe histológica renal tipo V (glomerulonefrite membranosa).<sup>24</sup>
- **Anticorpos antinucleossomo:** os anticorpos antinucleossomo são anticorpos relacionados com a etiopatogenia da doença. Acredita-se que esses anticorpos sejam os primeiros a se formarem no desenvolvimento do lúpus, até mesmo anos antes que o diagnóstico da doença seja estabelecido. Apresenta sensibilidade e especificidade (57,2% e 98,4%, respectivamente) semelhantes às aquelas observadas para o anticorpo anti-DNA. De acordo com alguns autores, sua presença também se correlaciona com a atividade da doença, medida pelo escore de SLEDAI e com a presença do comprometimento renal.
- **Complemento sérico:** níveis séricos diminuídos de C3 e C4 estão relacionados com comprometimento renal, recidiva e atividade do LESJ e podem ainda auxiliar na diferenciação da glomerulonefrite lúpica com outras doenças renais.<sup>25</sup> Outro aspecto relevante é que a deficiência de C1q é um fator genético relacionado com LESJ de início precoce. Pacientes que desenvolvem LESJ associado à C1q têm uma doença mais grave, com predomínio de comprometimento renal e cutâneo. Elevação dos títulos de autoanticorpos anti-C1q está fortemente relacionada com envolvimento renal no LESJ. A sensibilidade do anti-C1q como marcador de atividade da doença renal é de 40%-60% com uma especificidade maior que 80%.<sup>26</sup>
- **Anticorpos anti-C1q:** anticorpos anti-C1q são encontrados em 20% dos pacientes com LESJ, com especificidade de 100%. Sua presença está associada a baixos níveis séricos de C1q, o que sugere um papel na patogênese do lúpus, porém sua associação com atividade da doença e/ou comprometimento renal permanecem controversos.<sup>27</sup>
- **Proteinúria:** é rotineiramente usada como marcador na prática clínica para o envolvimento renal, e sua quantificação está incorporada nas ferramentas utilizadas para avaliação de atividade da doença: (SLEDAI) e British Isles Lupus Assessment Group (BILAG).<sup>28,29</sup> Assim como o sedimento urinário, afastada infecção, é considerado ativo quando apresenta acima de cinco células por campo. Taxa de filtração glomerular também é utilizada como marcador para definição e classificação da extensão de doenças crônicas renais em muitas condições, incluindo glomerulonefrite lúpica. E sua diminuição ao diagnóstico está relacionada com pior evolução renal.<sup>30</sup>
- **Biomarcadores urinários:** biomarcadores urinários como *Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, *Monocyte Chemoattractant Protein 1* e *Transforming Growth Factor-Beta*, estão sendo estudados em pacientes com LESJ. São marcadores utilizados na detecção da nefrite lúpica e têm sido utilizados como preditores de recidiva, resposta ao tratamento e prognóstico.<sup>32</sup> No futuro, serão ainda necessários estudos

prospectivos e multicêntricos para avaliar sensibilidade, especificidades e valor preditivo positivo desses biomarcadores em expressiva população de pacientes com LESJ, assim como estabelecer os valores de normalidade para serem utilizados na prática clínica do reumatologista e do nefrologista pediátricos.

- **Vitamina D:** deficiência de vitamina D nos pacientes com LESJ está associada à atividade da doença com maiores valores de SLEDAI e menores valores de C4, bem como com a diminuição da densidade mineral óssea.<sup>29</sup>

## TRATAMENTO

Corticosteroides (prednisona ou prednisolona) na dose de 1-2 mg/kg/dia, ou pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/kg/dose) por três a cinco dias consecutivos, é o tratamento inicial preconizado para o paciente com LESJ. As doses de prednisona ou prednisolona devem ser progressivamente reduzidas até sua suspensão completa, minimizando os eventos adversos da droga.

Hidroxicloroquina é também utilizada para todos os pacientes (independentemente do órgão ou sistema associado) na dose de 5 a 7 mg/kg/dia, visando à redução precoce da corticoterapia e à diminuição das recidivas, já que esse medicamento reduz mortalidade, dislipidemia e anticorpos antifosfolípidos.<sup>33,34</sup> A cloroquina pode ser utilizada se a hidroxicloroquina não estiver disponível.

No LESJ, em especial glomerulonefrites classes III e IV, a ciclofosfamida endovenosa é utilizada como medicação para indução. No esquema proposto pelo National Institute of Health (NIH), utiliza-se a indução com ciclofosfamida endovenosa por seis meses consecutivos com doses entre 500 mg e 1 g/m<sup>2</sup>, mensalmente. Enquanto na Europa, geralmente têm sido utilizadas seis doses de 500 mg de ciclofosfamida endovenosa, com intervalo de 15 dias. Atualmente, para manutenção, as opções são azatioprina (1-3 mg/kg/dia) ou micofenolato mofetil (1.200 mg/m<sup>2</sup>/dia). Nos casos refratários às terapêuticas anteriores, rituximabe é uma opção, embora o alto custo muitas vezes impossibilite seu uso.<sup>33,34</sup> Novas terapias biológicas, como belimumabe, também são promissoras para o LESJ.

Apesar do tratamento com imunossupressores, 10%-30% dos pacientes ainda podem evoluir para doença renal terminal. Pacientes com LESJ podem ser candidatos a transplante renal quando estão em remissão clínica e sorológica por pelo menos três a seis meses.<sup>35</sup>

Para o LESJ com envolvimento neuropsiquiátrico, o tratamento inclui terapia sintomática e imunossupressores. Terapia sintomática consiste de psicotrópicos (antidepressivos e antipsicóticos) que desempenham um papel importante, permitindo o controle das manifestações de distúrbios afetivos e psicóticos. O tratamento de primeira linha é a corticoterapia. Apesar de não existirem estudos controlados no LESJ; em adultos, a ciclofosfamida mostrou ser uma boa opção terapêutica, com controle das manifestações neuropsiquiátricas graves ou refratárias. Nos casos resistentes, ou que apresentam recorrência ou ainda como medicação de manutenção, a azatioprina é uma opção terapêutica.<sup>36</sup>



Para o comprometimento articular do LESJ, o tratamento inicial é com corticosteroides em baixas doses ou anti-inflamatório não hormonal (preferencialmente naproxeno), uma vez que o uso de ibuprofeno em pacientes com LESJ pode estar associado à meningite asséptica. Em casos de nefrite, os anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitados. O metotrexato é indicado nos casos refratários ou com evolução para artrite crônica.<sup>9</sup>

Manifestações pulmonares graves, como hemorragia alveolar, devem ser prontamente tratadas com altas doses de corticosteroides e ciclofosfamida. Outras opções incluem imunoglobulina endovenosa e plasmáfese.<sup>11</sup>

Para todos os pacientes, deve ser orientado o uso de protetor solar com fator de proteção acima de 15. Para os que fazem uso de corticosteroides por longos períodos de tempo, cálcio e vitamina D são indicados na prevenção da perda óssea. Anti-hipertensivos também são necessários em pacientes com hipertensão arterial. E, ainda, nutrição adequada e atividade física devem ser enfatizadas.<sup>37</sup>

O tratamento inicial mais agressivo, utilizado em aproximadamente 40% dos pacientes, relacionado ao comprometimento renal e neuropsiquiátrico, pode resultar em supressão da atividade da doença, diminuição da progressão da doença e até resultar em remissão da mesma.<sup>23</sup>

Avaliação da resposta terapêutica pode ser realizada por meio de cinco variáveis. A definição de melhora será dada quando o paciente apresentar 50% de melhora em pelo menos duas das variáveis e não mais do que uma com piora de 30%.<sup>38</sup>

1. Escala visual analógica (0-10 cm) realizada pelo médico sobre atividade global da doença do paciente.
2. Escala visual analógica (0-10 cm) realizada pelo pai ou responsável sobre bem estar global do paciente.
3. Comprometimento-renal (proteinúria 24 horas).
4. Instrumentos de atividade da doença (European Consensus Lupus Activity Measurement [ECLAM], SLEDAI ou Systemic Lupus Activity Measure [SLAM]).
5. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (CHQ).

## EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico do LESJ melhorou nas últimas décadas, com taxas de sobrevivência de 10 anos acima de 90%. As causas mais importantes de mortalidade são doença renal, graves recidivas da doença e infecção.<sup>38</sup> A maioria das infecções é causada por vírus e bactérias e menos frequentemente por agentes oportunistas, como fungos.<sup>39</sup>

Dados preliminares de um estudo americano que avaliou 797 crianças com LES também identificaram um aumento no risco de desenvolver malignidade, semelhante ao risco observado na população adulta.<sup>40</sup>

Durante as últimas décadas, a diminuição da mortalidade do LESJ direcionou o foco para a prevenção de danos permanentes. Concomitantemente, o objetivo para esses pacientes é não apenas sobreviver, mas crescer e se desenvolver sexualmente, com perda mínima do potencial físico, emocional e genético.

Redução do Z score de altura, elevação do Z score de massa corpórea e atraso da puberdade foram observados nos

pacientes com LESJ, com maior comprometimento nos pacientes do gênero masculino, menor idade de início da doença e dose cumulativa de corticoide acima de 400 mg/kg.<sup>41</sup> A maior atividade da doença, que leva ao uso de altas doses de corticosteroides por tempo prolongado e ainda diagnóstico de LESJ anterior à puberdade, também está relacionada com diminuição da densidade mineral óssea nesses pacientes.<sup>42</sup>

A reserva ovariana das pacientes com LESJ também é prejudicada após o tratamento com ciclofosfamida. Esse fato deve ser comunicado aos pacientes e seus responsáveis, bem como outras alternativas de tratamento.<sup>43</sup> Estudos estão sendo realizados visando à proteção gonadal durante o uso desses agentes alquilantes.

Por outro lado, pacientes com LESJ que engravidam também apresentam risco se forem expostas à ciclofosfamida endovenosa, com altas taxas de perda fetal. Apesar do melhor entendimento da doença, novas estratégias terapêuticas e avanços na medicina neonatal e obstétrica, a gravidez no lúpus é ainda considerada de alto risco. Muitos fatores têm sido identificados em associação com menor sucesso na evolução materna, incluindo nefrite, hipertensão arterial e síndrome antifosfolípide.<sup>44</sup>

A avaliação dos danos irreversíveis decorrentes do LESJ pode ser realizada pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus (SLICC/ACR-DI). Esse índice tem valor prognóstico e define os danos permanentes provocados pelo LESJ e pelos medicamentos utilizados ou comorbidades associadas. Doze órgãos e sistemas são avaliados: ocular, neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, cutâneo, endócrino, gonadal e malignidades.<sup>45</sup>

Mas a evolução e prognóstico desses pacientes dependerão da adesão ao tratamento. A melhor adesão nos pacientes com LESJ é observada quando o cuidador apresenta união estável e má adesão está associada ao uso de mais de três medicamentos por dia. As causas da má adesão são esquecimento, recusa, dose incorreta, falta de medicamentos, problemas pessoais e dificuldades financeiras.<sup>46</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9):1725.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8):2677-86.
3. Lehman TJA. Systemic Lupus Erythematosus in Childhood and Adolescence. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois Lupus Erythematosus*. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 848-69.
4. Hedrich CM, Zappel H, Straub S, Laass MW, Wiczorek K, Hahn G, Heubner G, Gahr M. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(2):275-83.
5. Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, Sallum AM, Silva CA. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009; 18(8):747-51.



6. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus*. 2010; 19(14):1654-8.
7. Spadoni M, Jacob C, Aikawa N, Jesus AA, Fomin A, Silva CA. Chronic autoimmune urticaria as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20(7):763-6.
8. Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, Aikawa N, Romiti R, Silva CA. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port*. 2012; 37(1):82-5.
9. Cavalcante EG, Aikawa N, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011; 20(9):960-4.
10. Ferreira E, Bettencourt PM, Moura LM. Valvular lesions in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: an old disease but a persistent challenge. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31(4):295-9.
11. Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LM, Pereira RM, Bonfá E, Shinjo SK. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21(8):872-77.
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65(2):521-30.
13. Hiraki LT, Lu B, Alexander SR, Shaykevich T, Alarcón GS, Solomon DH, Winkelmayer WC, Costenbader KH. End-stage renal disease due to lupus nephritis among children in the US, 1995-2006. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(7):1988-97.
14. ACR AD HOC Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(4):599-608.
15. Almeida RT, Aikawa NE, Sallum AM, Jesus AA, Sa LC, Silva CA. Irreversible blindness in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20(1):95-7.
16. Aikawa NE, Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, Sallum AM. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(1):126-31.
17. Medeiros PB, Febrônio MV, Bonfá E, Borba EF, Takiuti AD, Silva CA. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009; 18(1):38-43.
18. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Miettinen P, Bader-Meunier B, Espada G, Sterba G, Ozen S, Wright D, Magalhães CS, Khubchandani R, Michels H, Woo P, Iglesias A, Guseinova D, Bracaglia C, Hayward K, Wouters C, Grom A, Vivarelli M, Fischer A, Breda L, Martini A, Ravelli A; Lupus Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(11):3388-99.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
20. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, Berkun Y, Sztajnbock FR, Silva CA, Campos LM, Saad-Magalhaes C, Rigante D, Ravelli A, Martini A, Rozman B, Meroni PL. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122(15):1100-7.
21. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12(11):820-6.
22. Francescantonio PLC, Andrade LEC, Cruvinel WM, Araújo FI, Dellavance A, et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEP-2: perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. *Bras Patol Med Lab*. 2009; 45(6):185-99.
23. Otten MH, Cransberg K, van Rossum MA, Groothoft JW, Kist-van Holthe JE, Ten Cate R, Van Suijlekom-Smit LW. Disease activity patterns in juvenile systemic lupus erythematosus and its relation to early aggressive treatment. *Lupus*. 2010; 19(13):1550-56.
24. do Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A, Leon EP, Borba EF, Barros RT, Bonfá E. Antibodies to ribosomal P proteins: a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(5):1568-72.
25. Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011; 20(12):1275-84.
26. Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Sheinberg M, Manguera CL, Marie SK, Liphau BL. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: 235-8.
27. Jesus AA, Campos LM, Liphau BL, Carneiro-Sampaio M, Manguera CL, Rosseto EA, Silva CA, Scheinberg M. Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52 (6):976-81.
28. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005; 44(7):902-6.
29. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29(2):288-91.
30. Ayodele OE, Okpechi IG, Swanepoel CR. Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Nephrology*. 2010; 15(4):482-90.
31. Watson L, Beresford MW. Urine biomarkers in juvenile-onset SLE nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(3):363-74.
32. Casella CB, Seguro LP, Takayama L, Medeiros D, Bonfá E, Pereira RM. Juvenile onset systemic lupus erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. *Lupus*. 2012; 21(12):1335-42.
33. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(3):375-83.
34. Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE-towards a comprehensive management plan. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(4):225-33.
35. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I et al. (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management



- of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(11):1771-82.
36. Ferraria N, Rocha S, Fernandes VS, Correia T, Gonçalves E. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 25.
  37. Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile systemic lupus erythematosus: review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011; 48(11):879-87.
  38. Ruperto N, Ravelli A, Oliveira S, Alessio M, Mihaylova D, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/ American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the definition of improvement. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(3):355-63.
  39. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, Aikawa NE, Lotito AP, Campos LM, Mauad T, Silva CA. Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2012; 21(9):1011-16.
  40. Mannion ML, Beukelman T. What is the background incidence of malignancy in children with rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(3):310.
  41. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Di Iorgi N, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(4):511-517.
  42. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(5):1-7.
  43. Aikawa NE, Sallum AM, Pereira RM, Suzuki L, Viana VS, Bonfá E, Silva CA. Subclinical impairment of ovarian reserve in juvenile systemic lupus erythematosus after cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3):445-9.
  44. Silva CA, Hilário MO, Febrônio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, Yamashita EM, Ronchezel MV, Campos LL, Appenzeller S, Quintero MV, Santos AB, Medeiros AC, Carvalho LM, Robazzi TC, Cardin SP, Bonfá E. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2008; 35(7):1414-8.
  45. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000; 27(2):373-6.
  46. Bugni VM, Ozaki LS, Okamoto KY, Barbosa CM, Hilário MO, Len CA, Terreri MT. Factors associated with adherence to treatment in children and adolescents with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr*. 2012; 88(6):483-8.



## Esclerose sistêmica na infância

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

### INTRODUÇÃO

A esclerodermia em crianças compreende um grupo de enfermidades que se caracteriza pelo espessamento e endurecimento progressivo da pele, decorrente do acúmulo do colágeno. Existem duas formas de esclerodermia: sistêmica e localizada. Na esclerodermia localizada (EL), a pele mostra uma região fibrótica e inflamatória, e em geral não há manifestações vasculares ou sistêmicas. Na esclerodermia sistêmica (ES), além do elemento inflamatório e fibrótico, o importante envolvimento da microvasculatura resulta em diferentes expressões clínicas em diversos órgãos e tecidos. A Tabela 34.1 mostra uma classificação das esclerodermias.

**TABELA 34.1** Classificação da esclerodermia

Esclerose sistêmica	Esclerodermia localizada
• Difusa	• Morfeia circunscrita
• Limitada	• Morfeia generalizada
	• Morfeia linear
	• Morfeia mista
	• Morfeia panesclerótica

### EPIDEMIOLOGIA

Ambas as formas são raras em crianças, mas a EL é 10 vezes mais comum do que a ES. Diferente do observado em adultos, a EL é a forma predominante na infância, enquanto apenas 2% das ES têm início antes dos 20 anos de idade. A incidência estimada em crianças é de 2,7 por 100 mil para a EL e de 1 por 1 milhão para a ES. O sexo feminino é o mais acometido (2:1 na EL e 4:1 na ES). Ambas predominam em crianças em

idade escolar, e a idade média de início é entre os 7 e 8 anos, mas há descrições de casos de EL cuja lesão já estava presente ao nascimento.<sup>1-3</sup>

### ETIOPATOGENIA

A esclerodermia é uma doença autoimune com componente inflamatório, fibrótico e vascular. As lesões mostram a presença de células T cujas citocinas estimulam os fibroblastos, e células endoteliais que produzem fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e fator de crescimento do tecido conjuntivo que provavelmente são os principais estimuladores da fibrose tecidual e do dano de célula endotelial.<sup>3</sup>

### ESCLERODERMIA LOCALIZADA

#### CLASSIFICAÇÃO

Não existe consenso na terminologia nem na classificação da EL. Os reumatologistas tendem a usar o termo esclerodermia localizada e, os dermatologistas, morfeia. A fim de facilitar a compreensão, optamos por usar a classificação proposta em uma reunião de consenso realizada pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica (PRES):<sup>4</sup>

- **Morfeia circunscrita:** forma mais benigna e compreende 1/4 dos pacientes pediátricos com EL. Pode se manifestar como lesões isoladas, múltiplas, adjacentes ou dispersas, predominantemente distribuídas no tronco e nas superfícies justa-articulares. Dependendo do tamanho e da localização da lesão, a morfeia circunscrita recebe diferentes nomes. As lesões podem ser únicas ou múltiplas. A maioria (98%) tem localização na derme e epiderme e são denominadas de morfeia circunscrita superficial (anteriormente denominada morfeia em placas); as lesões mais profundas, que parecem envolver toda a pele e se mostram



espessadas e ligadas aos planos mais profundos do tecido subcutâneo, da fáscia e dos músculos, denominam-se morfeia circunscrita profunda. Algumas vezes, o sítio primário de envolvimento é o tecido subcutâneo, sem envolvimento cutâneo ou apenas um leve eritema.

As lesões se iniciam de modo insidioso em uma área bem circunscrita da pele, de forma arredondada ou ovalada, por vezes com um halo eritematoso e leve aumento da temperatura local (fase de atividade inflamatória). Na maioria das vezes, esta fase não é percebida ou é confundida com uma lesão equimótica. Em geral, o diagnóstico só é feito quando a lesão progride em tamanho até alcançar alguns centímetros ou quando surgem novas lesões. Nessa ocasião, a pele já se mostra mais espessa, lisa, sem pelos ou sudorese, aderente aos planos profundos, hiper-crômica (hiperpigmentação pós-inflamatória) e com o centro adquirindo um tom marfim (Figura 34.1). Finalmente, a lesão se atrofia, às vezes com bordos bem demarcados e de consistência mais amolecida.



**FIGURA 34.1** Esclerodermia em placa. Observe o halo eritematoso, centro claro e pele aderente aos planos mais profundos.

- **Morfeia linear:** é o subtipo mais comum nas duas primeiras décadas de vida (65%). Existem duas formas: uma mais comum, envolvendo o tronco, membro ou apenas um dedo; e uma mais rara, localizada na face e no couro cabeludo. Na maioria das vezes (> 80%), as lesões são unilaterais.

A lesão cutânea consiste em faixas lineares de pele endurecida, frequentemente seguindo um dermatomo, e – dependendo da extensão, localização ou profundidade – pode causar sério prejuízo funcional, já que existe a tendência de envolver tecidos moles subjacentes, músculos, periósteo, osso e, às vezes, articulações, resultando em atrofia do membro, limitação de movimentos e prejuízo do crescimento do membro (Figura 34.2).

A lesão linear que envolve a fronte ou o couro cabeludo assume a forma de uma lesão causada por espada e por isso é denominada “lesão em golpe de sabre”, evoluindo com hemiatrofia da face (Figura 34.3). A síndrome de Parry-Romberg é uma variante da hemiatrofia facial, e não ocorre o envolvimento da epiderme e da derme; o processo de fibrose envolve o tecido subcutâneo, afetando os músculos e o osso subjacente, levando à atrofia de um lado inferior do rosto.

- **Morfeia generalizada:** diagnosticada em 7% dos casos, é definida pela presença de quatro ou mais placas com mais de 3 cm



**FIGURA 34.2** Esclerodermia linear. Lesão hiper-crômica, seguindo um dermatomo. Aderente aos planos profundos.

de diâmetro que se tornam confluentes e envolvem pelo menos dois dos sete sítios anatômicos: parte anterior do tronco, parte posterior do tronco, cabeça-pescoço, membro superior direito, membro superior esquerdo, membro inferior direito, membro inferior esquerdo (Figura 34.4).

- **Morfeia panesclerótica:** é a forma mais incapacitante, grave e rara (1%). Caracteriza-se pelo envolvimento circunferencial do membro, com fibrose rápida e progressiva da derme, subcutâneo, fáscia, músculos e, ocasionalmente, até do osso. Pode envolver outras áreas do corpo, mas a falta de envolvimento dos órgãos ajuda a diferenciá-la da esclerose sistêmica. Contraturas dos membros e ulcerações cutâneas são complicações possíveis.
- **Morfeia mista:** é a combinação de dois ou mais subtipos em um mesmo paciente, principalmente a associação de morfeia em placas e esclerodermia linear. É observada em 15% dos pacientes.



**FIGURA 34.3** Esclerodermia em golpe de sabre mostrando a assimetria facial causada pela lesão que compromete o couro cabeludo e a face.





**FIGURA 34.4** Morfeia generalizada.

- **Fasciíte eosinofílica:** não foi incluída na classificação da esclerodermia localizada do PRES, mas poderia ser considerada como um misto de morfeia profunda e esclerodermia linear, em que o principal sítio envolvido é a fáscia. A pele acima da lesão toma o aspecto de “casca de laranja”. Laboratorialmente existe eosinofilia e hipergamaglobulinemia, mas essas alterações também podem existir em outros subtipos de esclerodermia.

### MANIFESTAÇÕES EXTRACUTÂNEAS

Em uma grande série de pacientes com esclerodermia localizada foi observado que em apenas 25% deles havia uma ou mais manifestações extracutâneas, seja articular, esofágica ou, mais raramente, ocular e neurológica, sendo essas últimas mais comuns nas formas lineares em “golpe de sabre”.<sup>5-7</sup>

- **Artralgia ou artrite não erosiva:** ocorre em um quinto dos pacientes, é mais comum na esclerodermia linear e nas áreas envolvidas, mas pode não ter nenhuma relação anatômica com a lesão cutânea. Pode evoluir rapidamente com contraturas. É frequente a associação com fator reumatoide, autoanticorpos e positividade das provas de atividade inflamatória.

Envolvimento assintomático e reversível do esôfago manifesta-se como distúrbios da motilidade, detectado em exames complementares, mas não há necessidade de solicitá-los.<sup>8</sup>

Manifestações oftalmológicas (uveíte, episclerite) foram descritas em 3,2% dos casos, sendo dois terços no subtipo de esclerodermia em “golpe de sabre” e síndrome de Parry-Romberg.<sup>9</sup> Envolvimento neurológico (cefaleia, convulsões, calcificações intracranianas, máis-formações vasculares, alterações de comportamento, separação dos dentes, falhas nas sobrancelhas e cílios, hemiatrofia de língua) é consequência da lesão cutânea na esclerodermia “em golpe de sabre”.<sup>10</sup>

Alguns pacientes têm associação com outra doença autoimune.

### EXAMES COMPLEMENTARES

O hemograma e as reações de fase aguda podem ser normais. Alguns pacientes, principalmente os com esclerodermia linear e morfeia profunda, mostram aumento da velocidade de sedimentação, eosinofilia e hipergamaglobulinemia.<sup>11</sup>

Cerca de 40% a 50% dos pacientes possuem autoanticorpos (anticorpo antinuclear, anti-histona e anti-DNA de hélice única), um terço apresenta fator reumatoide positivo, mas não está claro se essas alterações são causa ou marcadores que refletem o componente imunológico do processo da doença.

Em geral, o aspecto clínico é suficiente para o diagnóstico, mas em casos duvidosos, os achados histológicos ajudam na diferenciação. Na fase inicial inflamatória os achados histológicos consistem em infiltrado perivascular com predomínio de linfócitos, mas também alguns plasmócitos e eosinófilos na derme reticular profunda e no subcutâneo e feixes de colágeno espessados. Na fase fibrótica, o colágeno espessado substitui o infiltrado inflamatório e causa atrofia de glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos, além de atrofia da derme e do subcutâneo.<sup>3</sup> A profundidade do envolvimento varia nos diferentes subtipos.

Exames de imagem como ultrassom e ressonância magnética podem ser úteis em alguns casos para localizar as áreas envolvidas, medir sua espessura e atividade durante a evolução da doença. Outras técnicas foram desenvolvidas nos últimos anos: uma delas consiste em demarcar os bordos endurecidos de uma lesão em um filme adesivo transparente, escanear e registrar em computador, que calcula o tamanho da área afetada; outra, a termografia infravermelha, é bem sensível e tem a vantagem de detectar lesões ativas através da diferença de temperatura na pele. Mais recentemente, uma técnica de fluxometria com *laser* Doppler, método não invasivo e de fácil realização, mostrou-se útil em avaliar o aumento da microcirculação cutânea e em diferenciar lesões ativas e atróficas.<sup>12-14</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O líquen escleroatrófico e o atrofodermia de Pasini e Pierini são condições inflamatórias da derme e da epiderme que poderiam representar formas mais leves de EL.<sup>3</sup>

Uma das maiores dificuldades é diferenciar a esclerose sistêmica da morfeia profunda, com envolvimento distal, às vezes com manifestações articulares, incluindo contraturas. As principais diferenças são a ausência do fenômeno de Raynaud e de envolvimento de órgãos na esclerodermia localizada.

O linfoma cutâneo de células T deve ser lembrado, principalmente quando tem cor purpúrica.

Outras doenças que se caracterizam por endurecimento cutâneo devem ser consideradas no diagnóstico diferencial quando as outras manifestações associadas à evolução ou à faixa etária estão em desacordo com o diagnóstico de esclerodermia localizada. São elas: doença de enxerto *versus* hospedeiro, fenilcetonúria, síndromes de envelhecimento precoce, escleredema, queiroartropatia diabética, porfiria cutânea tardia.

### TRATAMENTO

A lenta progressão da lesão e a falta de marcadores de atividade tornam difícil a condução terapêutica desses casos. Na morfeia circunscrita superficial, na maioria das vezes, a benignidade das lesões requer apenas terapia tópica com hidratantes, corticoide tópico, calcipotrieno<sup>15</sup> e tacrolimus.<sup>16,17</sup> Terapia experimental com imiquimod<sup>18</sup> mostra bons resultados.

Casos mais graves, como a morfeia generalizada, morfeia profunda, esclerodermia linear que cruza articulações ou se localiza na face e pacientes que falharam com o uso de medicação tópica merecem ser tratados de forma mais agressiva. Atualmente, a opção mais utilizada inclui a associação de corticosteroide por via oral (0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona oral) ou pulsos EV de metilprednisolona (20 a 30 mg/kg em três dias



consecutivos, repetindo-o mensalmente) com o metotrexato na dose semanal de 0,5 a 1 mg/kg ou 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>.<sup>19,20</sup> Nos casos que não respondem ou desenvolvem efeitos colaterais, o uso de micofenolato mofetil pode ser uma boa opção.<sup>21</sup>

A fototerapia com luz ultravioleta (UV) também foi estudada de maneira não controlada e mostrou melhora da espessura da pele.<sup>22,23</sup> Supõe-se que o mecanismo de ação envolvido esteja comprometido com o aumento da síntese de citocinas e fatores solúveis como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6), que diminuem a síntese de colágeno e estimulam a síntese de collagenase, alterando o balanço entre a produção e a destruição do colágeno. O tratamento deve ser feito com sessões de 30 a 60 minutos, três vezes por semana, o que é inviável para muitos pacientes.

Fisioterapia é indicada, principalmente na prevenção de deformidades daqueles com envolvimento articular.

Raramente, lesões cosméticas ou funcionais podem se beneficiar de cirurgias plásticas ou ortopédicas.

## CURSO E PROGNÓSTICO

A esclerodermia localizada segue um curso benigno e autolimitado, mas pode recidivar. Em média, a evolução dura de três a cinco anos nas formas mais leves, podendo permanecer por vários anos nas formas mais extensas. A progressão das lesões é lenta e, às vezes, difícil de identificar se está em atividade ou não. É importante reconhecer os subtipos que podem evoluir com problemas cosméticos ou incapacidade funcional resultante de contraturas, distúrbios localizados do crescimento ou deformidades, a fim de intervir precocemente. Em geral, a doença é considerada ativa quando se observa um dos quatro parâmetros: aparecimento de novas lesões, expansão de lesões antigas, aumento de temperatura local ou halo de hiperemia. As lesões que representam dano são a hipo ou hiperpigmentação da pele, atrofia da derme e/ou do tecido subcutâneo.

## ESCLEROSE SISTÊMICA

### CLASSIFICAÇÃO

A esclerose sistêmica é idêntica à observada em adultos.<sup>24</sup> O envolvimento de órgãos como tubo digestivo, coração, pulmões e rins, determina sua gravidade.

A classificação se baseia na extensão do envolvimento cutâneo: esclerose sistêmica limitada ou esclerose sistêmica difusa. Diferente do que é observado em adultos, a esclerose sistêmica difusa é a mais frequente (90%), acomete o tronco e a região distal e proximal dos membros. A esclerose sistêmica limitada caracteriza-se pelo envolvimento distal dos membros sem envolver o tronco. O termo esclerose sistêmica limitada tem sido preferido à síndrome CREST, porque as manifestações cutâneas geralmente se estendem além da esclerodactilia, e a calcinose pode ser radiologicamente visível apenas em fases tardias.

Recentemente, o Comitê Internacional para Classificação da Esclerose Sistêmica Juvenil desenvolveu critérios de classificação a fim de padronizar condutas clínicas, epidemiológicas e análises da evolução dessa doença rara (Tabela 34.2).<sup>4</sup> De acordo com esses critérios, o paciente com esclerose sistêmica juvenil tem o início

da doença antes dos 16 anos e necessita da presença do critério maior e de pelo menos dois entre os 20 critérios menores.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, os primeiros sintomas da doença são percebidos na pele das mãos, frequentemente com manifestações vasculares, como o fenômeno de Raynaud, e edema simétrico e indolor que evolui para esclerodactilia. As manifestações musculoesqueléticas são comuns no início e o envolvimento de órgãos costuma ser mais tardio. Os órgãos mais frequentemente acometidos são os pulmões e o trato gastrointestinal, enquanto manifestações nos rins, no coração e no sistema nervoso são raras.<sup>25-29</sup>

- **Fenômeno de Raynaud:** na maioria das vezes, o fenômeno de Raynaud (FR) é a manifestação inicial e está presente em 70%-95% dos pacientes, podendo preceder em anos o aparecimento da esclerodermia (Figura 34.5). Na sua evolução,

**TABELA 34.2** Critérios preliminares de classificação da esclerose sistêmica juvenil

<b>Critério maior (obrigatório)</b>	
Esclerose/endurecimento da pele em região proximal das articulações metacarpofalangianas e metatarsofalangianas	
<b>Critérios menores</b>	
<b>Pele</b>	
1. Esclerodactilia	
<b>Vascular periférico</b>	
2. Fenômeno de Raynaud	
3. Anormalidades nos capilares periungueais	
4. Úlceras nas pontas dos dedos	
<b>Gastrointestinal</b>	
5. Disfagia	
6. Refluxo gastroesofágico	
<b>Renal</b>	
7. Crise renal esclerodérmica	
8. Hipertensão arterial de início recente	
<b>Cardíaca</b>	
9. Arritmias	
10. Insuficiência cardíaca	
<b>Respiratória</b>	
11. Fibrose pulmonar (Raio X – RX ou tomografia computadorizada – TC de alta resolução)	
12. Prova de difusão de monóxido de carbono (DLCO)	
13. Hipertensão arterial pulmonar	
<b>Musculoesquelética</b>	
14. Atrito por fricção de tendão	
15. Artrite	
16. Miosite	
<b>Neurológico</b>	
17. Neuropatia	
18. Síndrome do túnel do carpo	
<b>Sorológicas</b>	
19. Anticorpo antinuclear	
20. Autoanticorpos seletivos de ES (anticentrômero, antitopoisomerase1, antifibrilina, anti-PM-Scl, anti-RNA polimerase I ou III)	





**FIGURA 34.5** Fenômeno de Raynaud e esclerodactilia. Observe a coloração da ponta dos dedos e o início de perda tecidual na falange distal do segundo dedo.

o fenômeno gera pequenas lesões ulceradas na ponta dos dedos que evoluem para perda de tecido com afinamento das falanges distais e necrose isquêmica, que pode ser extensa e responsável por autoamputação da falange (Figura 34.6). Apesar de ser frequentemente notado nos dedos, o FR pode existir em lóbulos das orelhas, ponta do nariz, lábios e língua. Está associado com anormalidades na capilaroscopia da região periungueal.

- **Pele:** a esclerodactilia geralmente é precedida por edema assintomático que não forma cacifo. Após algumas semanas ou meses surge a fase fibrosa, com perda progressiva da elasticidade da pele, endurecimento, aderência ao tecido subcutâneo, redução dos movimentos de flexão e extensão dos dedos, podendo evoluir com mãos “em garra”. Finalmente, surge a fase atrófica que se caracteriza por pele brilhante e áreas de hiper e hipopigmentação.

Na esclerose difusa as lesões esclerodérmicas se estendem das áreas distais para a face e o tronco. A face adquire um aspecto característico, sem pregas, sem pelos, nariz afilado, olhos amendoados, dentes proeminentes e dificuldade em abrir ou fechar totalmente a boca (Figuras 34.7 e 34.8).



**FIGURA 34.6** Fase tardia de esclerose sistêmica e perda de falange distal.



**FIGURA 34.7** Face típica de paciente com esclerodermia sistêmica.

- **Telangiectasias:** as telangiectasias são pequenas dilatações vasculares de vasos da pele e de membranas mucosas, identificadas como pequenas máculas vermelhas localizadas principalmente na face e nos membros superiores (Figura 34.7).
- **Calcinose:** a calcinose consiste em depósitos subcutâneos de sais de cálcio localizados principalmente em superfícies extensoras das articulações dos cotovelos, metacarpofalângianas, interfalângianas e dos joelhos. Costumam ser pequenas, mas há casos de lesões extensas que levam à redução do movimento articular. Às vezes evoluem com dor e ulceração da pele que os recobre.
- **Sintomas musculoesqueléticos:** as manifestações musculoesqueléticas costumam ocorrer na fase inicial da doença e estão presentes em um terço dos casos. Envolvem articulações, tendões, músculos e ossos.<sup>30</sup>
- **Articulações:** poliartrite simétrica de pequenas articulações com rigidez matinal, presente na metade dos casos, não costuma apresentar expressivos sinais inflamatórios, o que ajuda a diferenciá-la da artrite idiopática juvenil. Artralgia costuma ser discreta e transitória.
- **Tendões:** alterações tendinosas são percebidas como ruídos audíveis com um estetoscópio ou mais facilmente palpados e percebidos como um atrito semelhante ao “ranger de couro”.
- **Músculos:** a miopatia, suspeitada clinicamente pela presença de dor e fraqueza muscular simétrica de músculos proximais em 20%-40% dos casos, pode ser confirmada pelo aumento



**FIGURA 34.8** Lesões da esclerodermia em tronco. Observe o aspecto misto da coloração em “sal e pimenta”.





**FIGURA 34.9** Acroosteólise – absorção de falanges distais.

dos níveis de enzimas musculares séricas, eletromiografia, ressonância magnética e histologia.

- **Ossos:** a isquemia óssea nas falanges terminais dos dedos leva à absorção óssea (acro-osteólise) sem grande repercussão clínica (Figura 34.9).
- **Tubo digestivo:** o acometimento do tubo digestivo é menos frequente do que em adultos. O esôfago está envolvido em sua porção distal, com dilatação e redução da peristalse, levando a queixas de disfagia. A gastroparesia retarda o esvaziamento gástrico e, junto com as alterações esofágicas, leva à dispepsia pelo refluxo facilitado pela incontinência do esfíncter. A disfunção peristáltica do intestino delgado causa cólicas, diarreia, constipação, pseudo-obstrução. Raramente ocorre a síndrome do supercrescimento bacteriano decorrente de alterações funcionais do duodeno e do intestino grosso, que podem causar diarreia crônica, má absorção e desnutrição.
- **Pulmão:** o envolvimento pulmonar é uma das principais causas de óbito. Existem dois tipos de doença pulmonar: a doença intersticial pulmonar, mais frequente na esclerodermia difusa, e a hipertensão arterial pulmonar, mais frequente na esclerodermia limitada. A doença parenquimatosa é frequentemente assintomática devido à reduzida atividade física do paciente, mas posteriormente surgem dispneia, taquipneia, tosse seca e, ao exame físico, observam-se crepitações secas e atrito pleural. O diagnóstico é complementado por imagens que revelam envolvimento intersticial pulmonar predominante nas bases, alterações restritivas na espirometria com redução da capacidade vital forçada. Hipertensão pulmonar pode ser secundária à fibrose pulmonar ou ser independente desta, resultando da vasculopatia e com um pior prognóstico.
- **Coração:** as manifestações cardíacas, apesar de pouco frequentes, são a principal causa de óbito em crianças. Em geral as manifestações iniciais são sutis e, por isso, detectadas em fases mais tardias da doença. Os sintomas incluem palpitações, dispneia ao esforço, desconforto precordial. Sugere-se que a cardiomiopatia possa ter origem no dano vascular, mas também poderia decorrer de miocardite autoimune. Pequenos derrames pericárdicos podem ser assintomáticos e detectados em 30% a 40% dos casos.
- **Rim:** apesar de rara em crianças, a manifestação clínica mais importante é a crise renal, caracterizada por hipertensão

arterial maligna, perda progressiva da função renal e proteinúria. É mais comum no primeiro ano de doença, tem relação com altas doses de corticosteroides e surge por vasoespasmo renal e hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## EXAMES COMPLEMENTARES

- **Hemograma e reações de fase aguda:** esses exames mostram alterações inespecíficas de uma doença inflamatória crônica. Cerca de 25% dos exames podem apresentar anemia de diversas etiologias: doença crônica, má absorção, hemólise microangiopática, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou folato. Leucocitose não é significativa e eosinofilia ocorre em 15%. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa podem estar elevadas.
- **Alterações imunológicas:** anticorpo antinuclear (FAN ou ANA) está presente em 80% dos casos de ES juvenil, principalmente naqueles com envolvimento extracutâneo. O antitopoisomerase-1 (anti-Scl 70) está associado com a forma difusa, enquanto o anticentrômero, com a forma limitada da doença. Anti-PM-Slc e anti-U1RNP podem ser positivos em casos de síndromes de sobreposição da esclerose sistêmica. O fator reumatoide pode ser encontrado em 30% dos pacientes.

## Outros exames

As diferentes manifestações clínicas da doença determinam os exames a serem solicitados.

- **Fenômeno de Raynaud:** dois exames podem ser úteis: capilaroscopia e radiografia. A capilaroscopia, nos casos de fenômeno de Raynaud, revela alterações típicas da doença (perda de capilares ao lado de alças dilatadas e tortuosas), diferenciando-se do fenômeno de Raynaud primário, em que não existe dano vascular subjacente. As radiografias do envolvimento crônico das falanges podem mostrar acroosteólise.
- **Esôfago:** na pesquisa da disfunção motora do esôfago e do refluxo são úteis os exames de imagem (esofagograma, cintilografia), endoscopia, manometria e pHmetria.
- **Pulmão:** radiografia, tomografia computadorizada de alta resolução e testes de função pulmonar avaliando os volumes pulmonares e a capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO) são capazes de detectar alterações precoces mesmo quando o pulmão está clinicamente silencioso e, por isso, devem ser repetidos anualmente. O lavado broncoalveolar pode detectar alveolite ativa.
- **Coração:** o ecocardiograma é útil para pesquisar a presença de pericardite, hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca. A cintilografia do miocárdio evidencia precocemente sinais de hipoperfusão. Cateterismo cardíaco direito é o exame mais acurado na suspeita de hipertensão pulmonar.
- **Rim:** exame sumário de urina para investigar proteinúria e o controle da pressão arterial são importantes para o diagnóstico precoce de envolvimento renal.
- **Enzimas musculares:** aumento de enzimas musculares confirma a presença de miopatia associada às síndromes esclerodérmicas.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da esclerose sistêmica deve considerar outras variantes esclerodérmicas, como esclerodermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo, pseudoesclerodermias e as síndromes esclerodérmicas que exibem esclerose cutânea causada por agentes ambientais ou ocupacionais e, após transplante de medula óssea, que são excepcionais na infância.

Em adultos, a esclerose sistêmica sem esclerodermia tem sido considerada uma variante da esclerose sistêmica limitada que, exceto pela falta de manifestações cutâneas, não apresenta diferenças no envolvimento dos órgãos, laboratório e evolução.

## TRATAMENTO

A maioria das recomendações válidas para o tratamento da esclerose sistêmica em adultos é utilizada na população pediátrica, embora faltem estudos controlados nessa faixa etária. A família e o paciente devem ser instruídos quanto aos cuidados com a pele, proteção vascular contra o frio e traumas, programas de medicina física e apoio psicológico.

Os fármacos recomendados recentemente pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) para o tratamento das manifestações clínicas da esclerose sistêmica têm quatro objetivos: controlar o comprometimento vascular, reduzir o comprometimento inflamatório, reduzir o processo fibrótico e controlar os sintomas sistêmicos.<sup>31,32</sup>

- **Fenômeno de Raynaud e úlceras digitais:** além dos cuidados para evitar o frio e manter os pés e mãos aquecidos, os pacientes com fenômeno de Raynaud devem receber vasodilatadores como a nifedipina ou outros bloqueadores do canal de cálcio.<sup>33</sup> Casos mais graves, com necrose, dor e isquemia acentuadas, úlceras digitais ou que não responderam aos bloqueadores de canal de cálcio, podem necessitar de tratamento mais agressivo, como o usado na hipertensão pulmonar.<sup>34</sup>
- **Hipertensão pulmonar:** estudos realizados em adultos demonstram a eficácia dos análogos da prostaciclina, sildenafil e inibidores da endotelina (bosentan) para reduzir a hipertensão pulmonar.<sup>35,36</sup>
- **Rim:** os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), como o captopril e o enalapril, têm o objetivo de reverter a hiper-reninemia característica da hipertensão arterial da crise renal.<sup>37</sup>
- **Miosite, artrite e tenossinovite:** anti-inflamatórios não hormonais e terapia física são recomendados para a artrite e a tendinite. Doses baixas de corticosteroides (0,3 a 0,5 mg/kg/dia) podem ser necessárias nos casos de miosite mas, sabendo-se que corticoide aumenta o risco de crise renal, torna-se necessário monitorar a pressão arterial e a função renal do paciente durante o tratamento.
- **Miocardite e doença intersticial pulmonar:** como o sistema imune pode estar envolvido precocemente, agentes imunomoduladores e imunossupressores são empregados. Na miocardite e na fase inicial da alveolite fibrosante, a prednisona associada à ciclofosfamida em pulsos endovenosos são as preferidas. Não existem estudos em crianças.
- **Pele:** a pele seca e pruriginosa pode ser tratada com cremes hidratantes e anti-histamínicos. O metotrexato parece atuar

no comprometimento cutâneo, mas não em órgãos internos.<sup>38</sup> O micofenolato mofetil tem sido usado com sucesso na fase inicial da esclerose sistêmica difusa.<sup>39</sup>

- **Tubo digestivo:** nos casos de envolvimento do esôfago, medidas como elevação da cabeceira, refeições pequenas e a curtos intervalos, associadas ao uso de drogas procinéticas e os inibidores de bomba de prótons (omeprazol) trazem alívio dos sintomas.
- Diarreia e distensão abdominal frequentemente são causadas por número excessivo de bactérias no intestino e podem ser tratadas com antibióticos em esquema de rodízio a cada 21 dias, como: amoxicilina com clavulanato ou cefalosporina oral.
- **Terapia experimental:** o transplante autólogo de célula-tronco tem sido usado com algum sucesso em casos graves e potencialmente fatais, mas deve-se considerar a alta mortalidade relacionada com o procedimento (17%) e o momento certo de fazê-lo, isto é, antes de ocorrerem danos irreversíveis.<sup>40</sup>

## CURSO E PROGNÓSTICO

As crianças têm melhor prognóstico do que os adultos, já que a sobrevida em cinco anos é maior do que 90% e, em adultos, é de 75%. Um grande estudo multicêntrico internacional mostrou oito óbitos em um grupo de 135 pacientes (cinco com insuficiência cardíaca, um com insuficiência renal, um com sepse, um de causa desconhecida).<sup>28</sup>

O prognóstico depende do órgão envolvido e do grau de disfunção. A pele espessada e inelástica leva a contraturas articulares que, além de serem esteticamente inaceitáveis, são responsáveis por restrição de movimentos e prejuízo da qualidade de vida. O envolvimento do tubo digestivo pode causar desnutrição. O envolvimento de órgãos como pulmões, rins e coração pode ser fatal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zulian F. Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(2):521-45.
2. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34(1):239-55.
3. Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(2):381-405.
4. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ, Cerinic MM, Martini G, Ravelli A, Russo R, Cuttica R, de Oliveira SK, Denton CP, Cozzi F, Foeldvari I, Ruperto N. The Pediatric Rheumatology European Society/ American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(2):203-12.
5. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. *An International Study. Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(5):614-20.
6. Zulian F. New developments in localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(5):601-7.
7. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, Espada G, Corona F, Mukamel M, Vesely R, Musiej-Nowakowska E, Chaitow J, Ros J, Apaz MT, Gerloni V, Mazur-Zielinska H,



- Nielsen S, Ullman S, Horneff G, Wouters C, Martini G, Cimaz R, Laxer R, Athreya BH; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(9):2873-81.
8. Guariso G, Conte S, Galeazzi F, Vettorato MG, Martini G, Zulian F. Esophageal involvement in juvenile localized scleroderma: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(5):786-9.
9. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, Alpighiani MG, Alessio M, Paradisi M, Woo P, Zulian F; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Ocular involvement in children with localized scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(10):1311-4.
10. Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F. Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(3 Suppl 54):64-7.
11. Giordano M, Ara M, Valentini G, Chianese U, Bencivenga T. Presence of eosinophilia in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arch Dermatol Res.* 1981; 271(4):411-7.
12. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, Vittadello F, Belloni Fortina A, Pigozzi B, Frigo AC, Martini G, Ruggeri A. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(5):856-60.
13. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, Zulian F, Black CM. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(10):1178-82.
14. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP, Zulian F, Woo P, Harper JI. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(10):3489-95.
15. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(2 Pt 1):211-5.
16. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, Gregoriou S, Katsambas A. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol.* 2008; 35(11):712-8.
17. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10(3):181-7.
18. Pope E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology.* 2011; 223(4):363-9.
19. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, Alessio M, La Torre F, Podda RA, Gerloni V, Cutrone M, Belloni-Fortina A, Paradisi M, Martino S, Perilongo G. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(7):1998-2006.
20. Uziel Y, Feldman B, Krafchick BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr.* 2000; 136(1):91-5.
21. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(11):1410-3.
22. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose of UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(3):440-7.
23. Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol.* 1996; 23(7):455-9.
24. Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, Müller-Ladner U, Czirjak L, Denton C, Kowal-Bielecka O, Bancel DF, Matucci-Cerinic M. Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(10):1832-7.
25. Zulian F, Martini G. Childhood Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(6):592-7.
26. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, Steen VD, Medsger TA Jr. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol.* 2006; 33(5):1004-13.
27. Foeldvari I. Current developments in pediatric systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(2):97-102.
28. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, Cuttica RJ, de Oliveira SH, Dent PB, Elborgh R, Falcini F, Ganser G, Girschick H, Häfner R, Joos R, Kuis W, Pelkonen P, Prieur AM, Rostropowicz-Denisiewicz K, Russo R, Savolainen A, Siamopoulou-Mayridou A, Zulian F. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(5):556-9.
29. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, Lehman TJ, de Oliveira SK, Susic G, Lyskina G, Nemcova D, Sundel R, Falcini F, Girschick H, Lotito AP, Buoncompagni A, Sztajnbock F, Al-Mayouf SM, Orbán I, Ferri C, Athreya BH, Woo P, Zulian F; Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(12):3971-8.
30. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(8):1347-56.
31. Zulian F, Kowal-Bielecka O, Miniati I, Avouac J, Chwiesko S, Aggarwal A, Athreya BH, Avcin T, R Cuttica, de Oliveira SKF, Higgins G, Laxer RM, Lindsey C, Lehman TH, Martini G, Murray K, Ravelli A, Russo R, Y Uziel, Wouters C, Foeldvari I. Preliminary agreement of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES) on the EUSTAR/EULAR recommendations for the management of systemic sclerosis in children [abstract]. *Proceedings of the 14th Pediatric Rheumatology Congress, Istanbul, Turkey.* 2007. p. 5-9.
32. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(5):620-8.
33. Sauza J, Kraus A, González-Amaro R, Alarcón-Segovia D. Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol.* 1984; 11(3):362-4.
34. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, Díaz-Miguel C, Orte Martínez J, Zea Mendoza AC. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(4):464-6.



35. Belch JJ, McArdle B, McKay A, Leiberman P, Pollock JG, Lowe GD, Forbes CD, Prentice CR. Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease. A double blind trial. *Lancet* 1983; 1(8320):315-7.
36. Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J.* 2011; 38(1):70-7.
37. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990; 113(5):352-7.
38. von den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van der Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(4):364-72.
39. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol.* 2012; 39(6):1241-7.
40. Martini A, Maccario R, Ravelli A, Montagna D, De Benedetti F, Bonetti F, Viola S, Zecca M, Perotti C, Locatelli F. Marked and sustained improvement two years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(4):807-11.



## Polimiosite e dermatomiosite na infância

Sheila Knupp Feitosa de Oliveira

### INTRODUÇÃO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é a principal miopatia inflamatória idiopática (MII) em crianças. As principais diferenças entre a DMJ e a dermatomiosite que ocorre em adultos são a presença de intensa vasculopatia, o aparecimento frequente de calcinose em fases tardias da doença e a excepcionalidade de associação com doenças malignas. A vasculopatia de pequenos vasos não afeta apenas os músculos e a pele, podendo ser responsável por manifestações em outros locais. A polimiosite compreende apenas 10% dos casos de MII na infância.

### EPIDEMIOLOGIA

A DMJ é rara, com incidência inferior a 3 por 1 milhão de crianças abaixo dos 16 anos de idade. Afeta todas as raças, predomina no sexo feminino (3:1) e na faixa etária dos 4 aos 10 anos, sendo infrequente antes dos 2 anos de idade.<sup>1</sup>

### ETIOPATOGENIA

A DMJ é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, embora se suspeite que um fator externo, talvez um agente infeccioso, desencadeie uma disfunção imune em indivíduos geneticamente suscetíveis. Entretanto, os poucos estudos sobre agentes infecciosos e ambientais foram negativos.<sup>2</sup> A ocorrência de dermatomiosite em mais de um membro da família é esporádica, mas o relato de casos em gêmeos monozigóticos, duas semanas após uma infecção respiratória superior, chama a atenção para uma possível influência genética na suscetibilidade do hospedeiro.<sup>3</sup> Atualmente, a maior facilidade para se realizar estudos genéticos tem permitido identificar várias associações com diferentes HLA (HLA-B\*08, DRB1\*0301 e DQA1\*0501) e a presença de polimorfismos de genes de citocinas pró-inflamatórias,

como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1).<sup>4</sup> Os mecanismos imunopatogênicos são demonstrados pela presença de autoanticorpos em 70% dos casos e nos estudos histológicos.<sup>5,6</sup>

### DIAGNÓSTICO

#### QUADRO CLÍNICO

##### Sintomas constitucionais

Nas fases iniciais, febre, mal-estar, fadiga, mialgia, anorexia, perda de peso ou edema podem ser responsáveis pelo encaminhamento ao médico.

##### Envolvimento muscular

A pista diagnóstica do envolvimento muscular é a presença de fraqueza muscular proximal simétrica, que poucas vezes está associada com mialgia, sendo observada principalmente nas cinturas pélvica e escapular, resultando em quedas frequentes, dificuldade na marcha, incapacidade para subir escadas, dificuldade para agachar-se ou sentar no chão, levantar-se de uma cadeira ou do chão, alcançar um objeto, pentear os cabelos etc. Casos mais graves podem envolver o tronco e o pescoço, incapacitando a criança de se levantar da cama ou de se sentar, de erguer a cabeça, ou causando insuficiência respiratória.

Em um terço dos pacientes, os músculos acometidos no palato, na faringe e na porção inicial do esôfago causam disfonia (voz anasalada) e disfagia alta, manifestada por dificuldade para engolir e retorno do alimento, principalmente de líquidos pelo nariz, trazendo riscos de aspiração.

No exame físico devem ser utilizados instrumentos que quantificam a intensidade da fraqueza muscular através de um escore, a fim de melhor avaliar a melhora e/ou piora nas consultas seguintes. No nosso serviço preferimos usar o Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) e o Manual Muscle Testing (MMT).<sup>7,8</sup>



A fraqueza muscular em pacientes com polimiosite é proximal e distal.

### Envolvimento cutâneo

Há um amplo espectro de lesões cutâneas de gravidade variável, desde áreas eritematosas discretas até um exantema difuso ou úlceras profundas. As lesões podem ser ativas ou resultarem de dano (Tabela 35.1).<sup>9</sup>

Quase todos os pacientes apresentam um edema eritemato-violáceo peripalpebral (heliotropo) (Figura 35.1), que pode se estender sobre o dorso do nariz e nas regiões malares. Sobre as superfícies extensoras das metacarpofalangianas e interfalangianas, localizam-se pápulas avermelhadas, lisas ou escamosas, que posteriormente evoluem para pequenas zonas despigmentadas e atrofiadas, denominadas pápulas de Gottron (Figuras 35.2 e 35.3). Alterações eritematosas nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, maléolos, tórax e coxas são comuns (Figura 35.4). Outras áreas nas quais a pele está comumente acometida são a parte superior do tórax anterior (área em V do decote), a nuca e a parte posterior do tórax (sinal do xale) (Figura 35.5). Posteriormente, a pele se atrofia e é comum tornar-se hipo ou hiperpigmentada.

Outras alterações cutâneas incomuns são eritrodermia, paniculite, acantose nigricans, poiquilodermia, alopecia.

A presença do envolvimento dos vasos sanguíneos pode ser evidenciada clinicamente como hiperemia periungueal (Figura 35.4). A amplificação das imagens dos capilares no bordo periungueal com o auxílio das lentes de um oftalmoscópio, dermatoscópio ou capilaroscópio permite notar a presença de tortuosidades, dilatações e perda de capilares. A região da pálpebra superior, junto aos cílios, é outra área onde comumente se observam telangiectasias. Nos casos mais graves, a vasculite difusa se manifesta por ulcerações cutâneas mais generalizadas,

**TABELA 35.1** Lesões cutâneas na dermatomiosite<sup>9</sup>

Lesões cutâneas ativas	
<b>Lesões características</b>	<b>Lesões vasculares</b>
1. Pápulas de Gottron (ou sinal de Gottron)	9. Livedo reticular
2. Heliotropo	10. Ulceração
<b>Lesões eritematosas</b>	11. Lesão de membrana mucosa
3. Eritema malar ou facial	12. Lesão em capilares periungueais
4. Eritema linear extensor	<b>Lesões em mãos</b>
5. Sinal do "V"	13. "Mãos de mecânico"
6. Sinal do "xale"	14. Crescimento exagerado das cutículas
7. Eritema em área não exposta ao sol	<b>Outras lesões ativas</b>
8. Eritrodermia	15. Edema subcutâneo
	16. Paniculite
	17. Alopecia
Lesões cutâneas resultantes de dano	
17. Atrofia ou despigmentação sem eritema que branqueie, em distribuição de lesão anterior	
18. Poiquiloderma vascular atrófico	
19. Calcinose	
20. Lipoatrofia	
21. Cicatriz com depressão	



**FIGURA 35.1** Heliotropo – edema palpebral eritemato violáceo.



**FIGURA 35.2** Pápulas de Gottron.



**FIGURA 35.3** Sinal de Gottron em fase tardia: despigmentação e atrofia.



**FIGURA 35.4** Hiperemia em face extensora de joelhos e periungueal.



**FIGURA 35.5** Sinal do xale.



envolvendo principalmente as dobras cutâneas como as axilas, a virilha e o canto interno dos olhos. Outras manifestações vasculares, como o fenômeno de Raynaud e o livedo reticular, ocorrem em pequena percentagem dos casos e não têm relação com o prognóstico.

A mucosa oral pode apresentar eritema, ulceração e gengivite causando dor à deglutição, de duração transitória e resolvendo-se precocemente no início da doença.

A calcinose é uma manifestação tardia que surge em 20%-60% das crianças na fase tardia da doença, geralmente após os seis primeiros meses ou depois de vários anos do quadro inicial. Localiza-se principalmente em áreas expostas a traumas, como joelhos, cotovelos, nádegas e maléolos (Figura 35.6). Geralmente começa com dor e reação inflamatória local, evoluindo para deixar depósitos de formas variadas, que podem ulcerar e drenar espontaneamente, um material semelhante a giz molhado, ou sofrer infecção secundária. Existem vários padrões de calcificação: massas superficiais ou profundas na pele, depósitos lineares profundos e uma deposição subcutânea reticular, às vezes funcionando como um exoesqueleto. Os grandes depósitos nodulares em joelhos e cotovelos são os mais comuns e podem ser bem grandes. Os depósitos cutâneos superficiais geralmente são múltiplos e pequenos. A deposição interfascial interfere com os movimentos e pode ser mais prejudicial que a miopatia precedente.

A lipodistrofia surge em média após quatro a seis anos de doença. Pode ser generalizada, parcial ou focal, a classificação é baseada no padrão de distribuição e da perda da gordura. Hirsutismo, acantose nigricans, esteatose hepática, resistência à insulina e hipertrigliceridemia são manifestações clínicas frequentemente associadas (Figura 35.7). Os pacientes com maior risco de lipodistrofia são aqueles com doença grave, prolongada, alta frequência de calcinose e presença do anticorpo anti-p155.<sup>9,10</sup>

### Outros órgãos

Outros órgãos podem estar envolvidos na DMJ (Tabela 35.2). A vasculite visceral é rara e extremamente grave. Caracteriza-se principalmente pelo envolvimento da mucosa do tubo digestivo, podendo causar infarto, perfuração e sangramento. O envolvimento vascular pode ser notado em outras estruturas, como vesícula, bexiga, útero, vagina, testículos e retina.

Artromialgia é uma manifestação frequente na DMJ, mas a artrite é menos comum. A presença de contraturas articulares



**FIGURA 35.7** Atrofia muscular e lipodistrofia.

em consequência do envolvimento muscular adjacente é comumente observada em casos crônicos, sobretudo em joelhos e cotovelos.

O envolvimento do aparelho cardiovascular geralmente é expresso como distúrbios de condução que regridem com o controle da inflamação, enquanto manifestações como pericardite e miocardite são raras.

Uma doença pulmonar restritiva, sem queixas respiratórias, é frequente, devendo-se, presumivelmente, à fraqueza muscular. Infiltrados pulmonares podem ser consequência de aspiração, infecção ou doença intersticial pulmonar relacionada à própria dermatomiosite. A diminuição da capacidade de difusão pode ser uma manifestação precoce dessa complicação. Há casos de pneumotórax e pneumomediastino.

A principal complicação do aparelho urinário é a insuficiência renal aguda, que é rara e pode surgir por causa da mioglobinúria maciça, o que requer uma terapêutica adequada com um bom aporte hídrico.



**FIGURA 35.6** Calcinose – Vários depósitos em cotovelos.

**TABELA 35.2** Envolvimento de outros órgãos

Artrite	23% a 58%
Tubo digestivo	22% a 37%
Pulmões (doença intersticial pulmonar)	Raro
Coração (cardiomiopatia)	Raro



## EXAMES COMPLEMENTARES

### Hemograma e reação de fase aguda

O hemograma, na maioria dos casos, está normal, e muitas vezes as provas que avaliam a resposta inflamatória, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa, não se alteram, apesar de um envolvimento generalizado.

### Enzimas musculares

O aumento dos níveis séricos das enzimas musculares, como creatinofosfoquinase, desidrogenase láctica, aldolase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, é importante para o diagnóstico e na avaliação do tratamento, embora alguns pacientes não mostrem aumento de enzimas por ocasião do diagnóstico, e outros, já com músculos bastante atrofiados, tenham níveis enzimáticos normais mesmo durante um período de exacerbação da doença. É necessário dosar todas as enzimas, pois não existe uma elevação uniforme e apenas uma pode estar elevada.

### Autoanticorpos

Autoanticorpos estão presentes em muitos casos e podem ser classificados em anticorpos miosite específicos (MSA) e anticorpos associados à miosite (MMA). Os primeiros são relativamente específicos da miosite enquanto os últimos são encontrados em outras doenças autoimunes e síndromes de superposição. Em alguns casos, verifica-se uma associação clínica com determinados autoanticorpos e isso pode ser útil em prever complicações durante o curso da doença (Tabela 35.3).<sup>6</sup>

### Novos biomarcadores

A busca de novos biomarcadores para avaliar a atividade da doença é contínua. Dentre eles, o mais usado é o fator de von Willebrand que, frequentemente, está aumentado na presença de vasculite ativa, refletindo o dano da célula endotelial. Contudo, sua real eficácia ainda não foi determinada.<sup>11</sup> Outros testes

em estudo são os marcadores de ativação macrofágica como a neopterinina e a dosagem de citocinas.

### Exames de imagem

A ressonância magnética permite detectar a presença de lesão inflamatória no músculo, localizando o sítio adequado à biópsia e auxiliando no acompanhamento da involução dessa alteração.<sup>12</sup> As radiografias permitem mostrar a localização da calcinose e acompanhar sua evolução (Figura 35.8).

### Eletromiografia

A eletromiografia (EMG) deve ser realizada preferencialmente nos músculos proximais de um lado do corpo, mas os resultados denunciam apenas a presença de miopatia, não sendo específicos de DMJ. A EMG tem perdido a importância, já que a ressonância magnética é um método não invasivo que permite a localização dos músculos envolvidos.

### Biópsia muscular

Nos casos em que o diagnóstico não está claro ou existe apenas polimiosite, faz-se necessária a comprovação histológica da miopatia inflamatória, de modo a afastar a possibilidade de outras doenças musculares. Atualmente, procura-se realizar a biópsia em área muscular seguramente acometida, identificada



**FIGURA 35.8** Radiografia mostrando algumas calcinose (setas).

**TABELA 35.3** Principais associações entre manifestações clínicas da DMJ e autoanticorpos miosite específicos e autoanticorpos associados à miosite<sup>6</sup>

Autoanticorpos miosite específicos	
Anti-Mi-2	Exantemas clássicos de DMJ (heliotropo, pápulas de Gottron), curso monocíclico e bom prognóstico. Presente em 15% a 20% das crianças com DMJ
Anti-Jo-1 (antissintetase)	Fraqueza muscular moderada a grave. Pode ter artrite, doença intersticial pulmonar, fenômeno de Raynaud, lesões cutâneas do tipo “mãos de mecânico”
Anti-SRP	Associado com polimiosite grave, refratária
Anti-PM-Scl	Pode evoluir com doença semelhante à esclerodermia
Anti-p155/140 ou anti-p155	Risco de envolvimento cutâneo mais grave, com úlceras cutâneas, edema subcutâneo, eritrodermia, sinal do xale, lipodistrofia generalizada Em adultos, também está associado a malignidades, mas isso não se verificou em crianças
Anti-p140 (MJ)	Associado com calcinose, contraturas
Autoanticorpos associados à miosite	
Anti-U1-RNP, anti-PM-Scl	Associados com características esclerodérmicas



através da ressonância magnética, para se evitar resultados falso-negativos.

A biópsia mostra alterações resultantes da vasculopatia imunomediada e se caracteriza por quatro elementos: inflamatório, vascular/endotelial, fibras musculares e tecido conjuntivo. A lesão se inicia na célula endotelial que se oblitera, resultando em perda de capilares e consequente diminuição do índice capilar/fibra muscular. O infiltrado inflamatório perivascular é composto principalmente por linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos; os vasos exibem depósitos de imunoglobulinas e de complemento (C5-C9); existem fibras musculares com aumento da expressão do MHC de classe I, fibras necróticas ou em regeneração e fibras atroficas.<sup>6</sup> Em fases tardias da doença, as alterações histopatológicas podem não ser específicas.

### Capilaroscopia

A capilaroscopia está alterada na maioria dos pacientes, exibindo lesões capilares na área periungueal. São observados vasos dilatados formando megacapilares, trombose, hemorragia capilar e áreas desertas de vasos.

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Há quase 40 anos, Bohan e Peter<sup>13</sup> propuseram os critérios diagnósticos para dermatomiosite (Tabela 35.4), mas as manifestações clínicas representadas por queixas de fraqueza muscular simétrica em membros, principalmente na presença de lesões cutâneas típicas, associadas à presença de elevação de enzimas musculares, tornam desnecessários outros exames complementares como a eletromiografia e a biópsia muscular, principalmente quando se dispõe de ressonância magnética.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças do tecido conjuntivo, sobretudo a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a esclerodermia, às vezes, constituem um dilema diagnóstico. A DMTC pode exibir todas as alterações cutâneas características da DMJ, assim como o comprometimento muscular proximal, mas será diferenciada pela presença de outras manifestações clínicas e pela positividade do anticorpo anti-U<sub>1</sub>RNP. A esclerodermia pode também se acompanhar de

miosite, mas suas características cutâneas são diferentes, ajudando na diferenciação. O eritema facial da DMJ, que muitas vezes lembra o do LES, exige um diagnóstico diferencial que busque outras características clínicas, laboratoriais e histológicas.

A ausência de manifestações cutâneas torna imperativa a diferenciação com polimiosite, uma rara miopatia inflamatória idiopática, onde falta o envolvimento cutâneo, a fraqueza muscular é proximal e distal, não existem alterações na capilaroscopia e responde mal ao tratamento. Outras doenças musculares, como as miosites infecciosas, as distrofias musculares, as miopatias congênitas, a fraqueza muscular associada à endocrinopatia e as doenças da junção neuromuscular devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.<sup>14</sup>

### TRATAMENTO

O tratamento é multidisciplinar e deve ser conduzido em centros com experiência neste tipo de doença, rara e grave. Uma abordagem atual mais agressiva tem por objetivo induzir precocemente a remissão, reduzir o uso de esteroides e prevenir a incapacidade física e outras complicações.

### CUIDADOS GERAIS

A hospitalização é necessária quando há comprometimento da função respiratória, lesões graves de vasculite ou disfagia severa.

Durante a fase aguda de quadros graves deve-se mover os membros duas a três vezes por dia e mantendo-se os joelhos e quadris em extensão e os pés a 90° para evitar o aparecimento de contraturas. Posteriormente, com a melhora do quadro, inicia-se um programa escalonado de fisioterapia, que visa a aumentar a força muscular e a movimentação das articulações e a impedir o desenvolvimento de contraturas.

A dieta deve ser adequada às condições do paciente: na presença de disfagia, recomenda-se o uso de alimentos líquidos, através de sonda nasogástrica; naqueles com doença ulcerativa grave do tubo digestivo, faz-se necessária, às vezes, a nutrição parenteral.

Assistência ventilatória pode estar indicada nos raros casos de intenso movimento dos músculos respiratórios.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os corticosteroides são sempre utilizados no tratamento da miopatia da DMJ, variando a droga, a dose e a via de administração segundo a gravidade da doença. Atualmente, o uso de metilprednisolona sob a forma de pulsos endovenosos intermitentes na dose de 10 a 30 mg/kg/dia por três dias (máximo de 1 g/dia) e, se necessário, repetida uma dose a cada semana, tem sido preferido no início do tratamento, não somente em casos graves, mas também como uma terapia de absorção mais garantida e de melhor eficácia no controle das manifestações clínicas, sendo sugerido inclusive um papel preventivo da calcinose.<sup>6,15</sup> A continuação é feita com corticoide oral, em dose alta, cerca de 2 mg/kg/dia nas primeiras quatro semanas e reduzida em 20% da dose total se o paciente está estável e evoluindo bem. Durante o tratamento, exacerbações clínicas, como a perda

**TABELA 35.4** Critérios diagnósticos para dermatomiosite juvenil<sup>13</sup>

1. Fraqueza muscular proximal simétrica
2. Alterações cutâneas características, incluindo pápulas de Gottron na superfície extensora das articulações interfalangianas e metacarpofalangianas e heliotropo nas pálpebras
3. Aumento de enzimas musculares, incluindo creatinofosfoquinase, transaminases, desidrogenase láctica, aldolase
4. Eletromiografia anormal demonstrando denervação e miopatia
5. Biópsia muscular anormal demonstrando necrose e inflamação



objetiva da força muscular, podem estar relacionadas a reduções muito rápidas dos esteroides ou a progressão da doença apesar do tratamento adequado. Nessas condições, um retorno a uma dose maior pode ser recomendado, até que a melhora ocorra. A partir daí, as reduções serão mais lentas e sempre baseadas no progresso clínico e nas dosagens enzimáticas.

Antigamente, imunossupressores eram prescritos para os pacientes que não respondiam clínica ou laboratorialmente a doses adequadas de esteroides por dois ou três meses, ou que apresentavam efeitos colaterais indesejáveis, ou que não toleravam reduções das doses de esteroides. Atualmente, a maioria dos reumatologistas pediatras prescrevem imunossupressores desde o início do tratamento. As drogas mais utilizadas são o metotrexato (15 mg/m<sup>2</sup>/semana ou 1 mg/kg – máximo de 40 mg), de preferência por via subcutânea, e a ciclosporina (2,5 a 5 mg/kg/dia em duas doses).<sup>15-17</sup>

Nos últimos anos, a gamaglobulina endovenosa em doses mensais de 1 a 2 g/kg/mês (máximo de 100-120 g) vem sendo utilizada em pacientes que não responderam à terapêutica convencional, ou, adicionada aos corticosteroides e imunossupressores em pacientes graves.<sup>18</sup>

Outros imunossupressores e drogas biológicas estão reservados para doenças graves ou refratárias. Na presença de vasculite severa, com ulcerações cutâneas ou do tubo digestivo, a ciclofosfamida administrada sob a forma de pulsos endovenosos (500 a 1000 mg/m<sup>2</sup>/mês) associada à metilprednisolona pode ser a opção mais confiável.<sup>19</sup> Há relatos de resposta de doenças muscular e cutânea com o micofenolato mofetil (30 a 40 mg/kg/dia em duas doses)<sup>20,21</sup> e o tacrolimus (0,1 a 0,25 mg/kg em duas doses). As terapias biológicas com rituximabe<sup>22</sup> e agentes anti-TNF- $\alpha$ ;<sup>23</sup> associação de várias drogas e, até, transplante de célula-tronco, são terapias de exceção em casos graves que não remitem.

No tratamento da pele, além da terapia imunossupressora, recomenda-se o uso de fotoprotetores, já que a dermatite é fotossensível. Cremes de corticosteroides têm valor questionável, já que contribuem para a atrofia cutânea. Pimecrolimus, de uso tópico, pode ser útil.<sup>24</sup> A hidroxicloroquina em doses de 5 a 7 mg/dia tem sido benéfica no exantema fotossensível na opinião de alguns pesquisadores; entretanto, há casos de ausência de resposta e, inclusive, de piora das lesões.

### Prevenção da osteoporose

A osteoporose é uma complicação frequente da dermatomiosite e que pode ser agravada pelo uso de esteroides, sendo, portanto, necessária a suplementação de cálcio e vitamina D nos pacientes em tratamento.

### Tratamento da calcinose

Alguns pacientes mostram regressão espontânea da calcinose, após anos de evolução, quando a doença se torna inativa e o paciente se mobiliza. Nos casos de calcinose severa, com problemas cosméticos ou funcionais, principalmente se localizada em áreas críticas, que suportam pressão ou restringem movimentos, ou se ulceram e se infectam secundariamente, os procedimentos cirúrgicos podem trazer alívio.

Até hoje, infelizmente, nenhum dos fármacos testados no tratamento apresentou resultados consistentes.

## AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE E RESPOSTA AO TRATAMENTO

A avaliação da atividade e/ou o dano causado pela DMJ inclui um conjunto de instrumentos que avaliam desde a percepção global do médico e/ou do paciente (ou responsável) através de escalas visuais analógicas; dosagens laboratoriais (enzimas musculares: creatinoquinase, desidrogenase láctica, transaminases, aldolase), até escores aplicados ao comprometimento cutâneo, muscular, capacidade funcional e qualidade de vida.<sup>25,26</sup>

## CURSO E PROGNÓSTICO

Em 30% dos casos, o início é agudo, mas a maioria exibe um início e evolução subaguda ou crônica, levando ao retardo do diagnóstico por meses ou anos, por falta do reconhecimento das características clínicas iniciais. Não existe um padrão único de evolução das manifestações clínicas, e as lesões cutâneas podem ou não preceder as musculares e serem mais ou menos proeminentes que aquelas.

Quando as manifestações cutâneas precedem o início das musculares ou são muito mais sintomáticas que essas, frequentemente são confundidas com outras doenças. Mais raramente, as manifestações clínicas iniciais de envolvimento cutâneo e muscular podem não ter sido percebidas, e a primeira manifestação da doença pode ser notada sob a forma de calcinose, manifestação tardia da doença. Nesses casos, a história e o exame cuidadoso frequentemente serão capazes de detectar alguns sinais do envolvimento cutâneo e, se recuperar na história, algum período da vida que denuncie a fraqueza muscular, como uma maior tendência para quedas, queixas de cansaço ou dificuldade em realizar algumas tarefas.

A doença pode seguir um curso monocíclico, policíclico ou contínuo. O curso monocíclico se caracteriza por remissão que ocorre dentro de um período de oito meses a três anos e não retorna à atividade após a suspensão da terapia; o policíclico se caracteriza por remissões prolongadas, mas a doença recidiva uma ou mais vezes após a suspensão da terapia, e o crônico, por persistência da sintomatologia durante anos de evolução, com remissões parciais durante a terapia.

O atraso no diagnóstico pelo não reconhecimento da doença, tratamento insuficiente e persistência da atividade discreta por vários anos são os grandes responsáveis por sequelas. As principais manifestações de dano na DMJ são perda de função e massa muscular, contraturas articulares, cicatrizes cutâneas, calcinose, lipodistrofia e envolvimento extramuscular.<sup>27</sup>

Atualmente a mortalidade na DMJ é menor que 2% e tem como causas habituais a insuficiência respiratória e o acometimento vascular do tubo digestivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(3):216-24.
2. Pachman LH, Litt DL, Rowley AH, Hayford JR, Caliendo J et al. Lack of detection of enteroviral, RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging directed muscle biopsies from twenty



- children with active untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(10):1513-8.
3. Harati Y, Niakan E, Bergman EW. Childhood dermatomyositis in monozygotic twins. *Neurology.* 1986; 36(5):721-3.
  4. Reed AM, Pachman LM, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1 \*0501. *Human Immunol.* 1991; 32(4):235-40.
  5. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: pathophysiology and disease expression. *Ped Clin North Amer.* 1995; 42(5):1071-98.
  6. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23(5):665-78.
  7. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SL, Giannini EH. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: II. The childhood myositis assessment scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(10):2213-9.
  8. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles (MMT8) for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(4):465-72.
  9. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, Feldman BM, Perez MD et al. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2008 15; 59(2):214-21.
  10. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, Kleiner D et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(2):70-86.
  11. Bloom BJ, Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. von Willebrand factor in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995; 22(2):320-5.
  12. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *Am J Roentgenol.* 1993; 161(2):359-66.
  13. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975; 292(8):344-403.
  14. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet.* 2008; 371(9631):2201-12.
  15. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Pediatric Rheumatology International Trials Organization et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis inpatients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10):3142-52.
  16. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(2):219-25.
  17. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Juvenile Dermatomyositis Subcommittee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance et al. Consensus treatments for moderate Juvenile Dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the Second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(4):546-53.
  18. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(12):2089-94.
  19. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004; 43(4):491-6.
  20. Dagher R, Desjonquères M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B et al. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series. *Rheumatol Int.* 2012; 32(3):711-6.
  21. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(10):1446-51.
  22. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(09):3107-11.
  23. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(6):877-80.
  24. Kim JE, Jeong MG, Lee HE, Ko JY, Ro YS. Successful treatment of cutaneous lesions of dermatomyositis with topical pimecrolimus. *Ann Dermatol.* 2011; 23(3):348-51.
  25. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Rider LG, Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(11):1533-41.
  26. Lazarevic D, Pistorio A, Miettunen P, Ravelli A, Malattia C et al. The PRINTO provisional definition of remission in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011; 9(Suppl 1):194.
  27. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, Ravelli A, Cabalar I, IMACS Group et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis using the myositis damage index. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11):3425-35.



## Síndromes vasculíticas na infância

Blanca Elena Rios Gomes Bica  
Cynthia Torres França da Silva

As vasculites compõem um grupo de doenças caracterizadas pela inflamação da parede vascular. Devido à grande diversidade dos vasos acometidos, grandes ou pequenos, arteriais ou venosos, as queixas clínicas podem variar de dormência a dor, trombose a sangramento, formação de aneurismas até necrose. O desconhecimento das causas nosológicas, etiológicas e patogênicas dessas entidades dificulta as tentativas de classificação, a quantificação do prognóstico e a racionalização da terapêutica.

As alterações iniciais das vasculites são geralmente inespecíficas, refletindo a inflamação sistêmica (febre, mal-estar, fadiga, elevação dos reagentes de fase aguda). Com a progressão do dano vascular, aparecem as anormalidades mais características, incluindo a evidência do comprometimento vascular observado ao exame físico, a elevação dos marcadores de injúria vascular (p. ex., fator de von Willebrand) e detecção de autoanticorpos, como ANCA (anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos) e anticorpo antiendotélio.

Embora exista enorme variabilidade de manifestações de vasculites, alguns sintomas específicos são particularmente sugestivos de inflamação vascular. Assim, o envolvimento de artérias musculares de grande e médio calibre inicialmente causa sintomas relacionados à intensidade da resposta inflamatória. Com a progressão do comprometimento vascular, os sintomas de insuficiência vascular passam a dominar com o aparecimento de claudicação vascular. O envolvimento de vasos viscerais pode causar hipertensão (vasos renais), dor abdominal (vasos mesentéricos e tronco celíaco), dor torácica (comprometimento aórtico e/ou coronariano) ou sintomas neurológicos (déficits focais neurológicos ou dor neuropática).

A inflamação de artérias de pequeno calibre e arteríolas provocará sintomas em órgãos altamente vascularizados. O envolvimento da pele pode se apresentar através do aparecimento de livedo reticular, lesões purpúricas geralmente palpáveis, *rashes* palmoplantares.

Pulmões, rins e artérias do trato gastrointestinal são frequentemente acometidos nas síndromes vasculíticas. Consequentemente,

podemos observar na clínica a ocorrência de hemoptise, hematúria, hipertensão, dor abdominal ou melena.

História clínica minuciosa e cuidadoso exame físico são fundamentais para a avaliação desses pacientes. História de doenças recentes, particularmente infecções, uso de medicamentos, viagens e história familiar podem constituir pistas diagnósticas.

No exame físico, a palpação de todos os pulsos e a ausculta de sopros no pescoço, no abdome e nas extremidades proximais não devem ser esquecidas. O exame cuidadoso da pele e a avaliação do fundo de olho e dos leitos capilares ungueais são importantes.

A investigação laboratorial deve incluir hemograma completo e pesquisa dos reagentes de fase aguda (VHS e PCR) para evidenciar a inflamação sistêmica. Muitos se apresentam hipergamaglobulinêmicos, traduzindo a ativação imune associada ao quadro.

Algumas vasculites de pequenos vasos se caracterizam pela presença de ANCA e também pela elevação do fator de von Willebrand liberada pelo endotélio vascular lesado. Os exames de imagem devem ser solicitados para auxiliar na confirmação dessa suspeita clínica de vasculite, devendo-se evitar os exames realizados sem achados clínicos associados.

Portanto, quando existe envolvimento pulmonar, está indicada a realização de provas de função pulmonar e exames de imagem dos pulmões (RX ou tomografia computadorizada – TC). As imagens vasculares devem ser interpretadas à luz dos dados clínicos e laboratoriais.

O exame mais fiel para demonstrar vasculite ainda é o estudo histopatológico comprovando a inflamação vascular, embora amostras de tecido não possam ser obtidas em todos os casos, seja por inacessibilidade das estruturas, seja por problemas técnicos.

### PÚRPURA DE HENOC-SCHÖNLEIN (PÚRPURA ANAFILACTOIDE)

A vasculite mais comum na faixa etária pediátrica é a púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), que constitui uma vasculite





**FIGURA 36.1** Púrpura de Henoch-Schönlein.

leucocitoclástica de pequenos vasos mediada por IgA. Classicamente, a PHS se apresenta com a tríade: púrpura não trombocitopênica palpável, dor abdominal em cólica e artrite. O envolvimento renal representa a principal causa de morbidade e, embora seja leve na maioria dos pacientes, pode progredir para insuficiência renal crônica (IRC) em 1% dos casos. A PHS é mais prevalente em crianças menores de 10 anos, e estudos sugerem que adolescentes e adultos tendem a apresentar propensão a dano renal significativo (Figura 36.1).<sup>1</sup>

Raramente pode ocorrer acometimento respiratório e do sistema nervoso central (SNC), provocando quadros de hemorragia nesses órgãos.<sup>2</sup>

Vários agentes são capazes de desencadear a PHS. Dentre eles destaca-se o estreptococo beta-hemolítico do grupo A, em 1/3 dos casos. Outros agentes, como *Bartonella*, *Hemophilus parainfluenza*, além de vacinação e medicamentos, podem preceder um episódio de PHS.<sup>3</sup>

A PHS é ligeiramente mais frequente em homens, e ocorre mais comumente no inverno e primavera. Em adultos, a incidência é maior no verão, sugerindo diferentes fatores predisponentes.

O envolvimento cutâneo da PHS pode começar com urticária, progredindo para lesões purpúricas distribuídas em membros inferiores, nádegas, região sacra, orelhas e face extensora dos cotovelos.

A doença parece ser mediada por imunocomplexos contendo IgA que ativam a via alternativa do complemento.<sup>4</sup>

A artrite é geralmente transitória e não provoca alterações articulares crônicas ou sequela permanente.

O envolvimento gastrointestinal varia desde cólica abdominal a sangramento abundante, de intussuscepção ileoileal a perfuração intestinal. Pode ocorrer pancreatite e colecistite, além de enteropatia perdedora de proteína.<sup>5</sup>

Quando o envolvimento intestinal precede o quadro purpúrico, pode haver confusão diagnóstica com um quadro de abdome agudo.

O envolvimento renal é geralmente observado durante os primeiros dias ou semanas da doença. Sano *et al.*<sup>6</sup> verificaram que a nefrite ocorria no primeiro e no terceiro mês de doença em 97% dos pacientes. Nesse estudo, os fatores de risco para envolvimento renal foram: idade > 47 anos, sangramento

gastrointestinal, púrpura com mais de um mês de duração, atividade do fator XIII < 80% do normal e tratamento com concentrado de fator XIII.

A PHS pode recorrer em 1/3 dos pacientes, nos primeiros 4-6 meses, especialmente naqueles com nefrite. Em geral, o prognóstico a longo prazo é bom.

A PHS deve ser diferenciada na infância de outras duas condições purpúricas: edema hemorrágico agudo da infância (EHAI) e vasculite de hipersensibilidade (HS).

O EHAI se apresenta com febre, grandes sufusões hemorrágicas na pele e edema.<sup>7</sup> É uma condição autolimitada, e devem ser excluídas as causas infecciosas e não infecciosas. O quadro agudo se resolve em algumas semanas.

A vasculite de HS é uma inflamação de pequenos vasos que ocorre após a exposição a drogas ou infecções, ou pode ser idiopática.<sup>8</sup> O exame histológico mostra vasculite leucocitoclástica envolvendo primariamente as vênulas pós-capilares. Imunocomplexos estão geralmente presentes, assim como infiltrado mono/polimorfonuclear. O quadro clínico inclui febre, urticária, linfadenopatia, artralgia, níveis diminuídos de complemento e VHS elevado. As frações C3 e C4 do complemento estão diminuídas, e a ausência de IgA na parede dos vasos ajuda a distinguir essa entidade da PHS, que apresenta níveis normais de complemento.

O tratamento da PHS é inicialmente sintomático para alívio da artrite e da dor abdominal. Analgésicos e anti-inflamatórios (AINHs) são eficazes na maioria dos casos. Não há evidências de maior risco de hemorragia gastrointestinal com o uso desses agentes na PHS. Crianças que não respondem a AINHs podem ser tratadas com corticoide na dose de 2 mg/kg/dia com retirada gradual. Drogas imunossupressoras são reservadas para crianças com glomerulonefrite crônica confirmada por biópsia renal ou outras complicações, como hemorragia cerebral ou pulmonar.<sup>9</sup>

## DOENÇA DE KAWASAKI

A doença de Kawasaki (DK) é a segunda vasculite mais comum da infância, descrita inicialmente por Tomisaku Kawasaki em 1967, no Japão, e posteriormente identificada em todo o mundo.<sup>10</sup> A primeira publicação da doença por Kawasaki na língua inglesa foi em 1974, e o relato do primeiro caso de DK nos Estados Unidos foi feito em 1976. É mais prevalente no Oriente, principalmente no Japão e em seus descendentes (incidência anual de 112/100.000 crianças com menos de 5 anos de idade), muito comum também nos Estados Unidos (varia de 9,1 a 32,5/100.000), mas bastante vista hoje em dia em nosso meio, sendo de ocorrência universal.<sup>11</sup> Acomete, principalmente, lactentes e pré-escolares, atingindo crianças de 6 meses a 5 anos de idade em cerca de 80% dos casos, com idade média de diagnóstico entre 2-3 anos,<sup>12</sup> conforme dados europeus, com leve predomínio no sexo masculino (1,5:1) e rara após os 12 anos de idade.<sup>13</sup> O índice de recorrência da DK no Japão é de 3%, e na América do Norte, 1% (Figura 36.2).<sup>14,15</sup>

É uma doença febril, caracterizada por vasculite de vasos médios, tendo como complicação mais grave o aneurisma de coronária.<sup>10</sup> É a principal causa de doença cardiovascular adquirida no período da infância, na América do Norte, no Japão





**FIGURA 36.2** Gangrena em paciente com doença de Kawasaki.

e nos países desenvolvidos.<sup>15</sup> Como atinge os vasos de médio calibre, pode se estender a todo o organismo, sendo uma doença de acometimento sistêmico. Os aneurismas, em alguns casos, podem acometer outros vasos, como subclávias, axilares, braquiais, ilíacas, femorais, aorta abdominal e renais.<sup>14</sup>

O diagnóstico é feito quando a criança apresenta pelo menos cinco de seis critérios clínicos existentes, sendo sempre necessário descartar outros diagnósticos, principalmente infecções, como escarlatina, endocardite infecciosa, meningite e infecções virais.<sup>16</sup>

Por ser uma doença febril, em que 100% dos pacientes apresentam febre como critério clínico principal e sempre presente, grande porcentagem dessas crianças faz uso de antibioticoterapia, sem melhora, sendo uma grande pista para pensarmos em outro diagnóstico, além dos quadros infecciosos.

É uma doença que apresenta febre e *rash* cutâneo, com sazonalidade, sendo mais prevalente no inverno e na primavera,<sup>17</sup> com ocorrência de alguns surtos epidêmicos descritos mundialmente (ocorreram três grandes epidemias no Japão, em 1979, 1982 e 1986),<sup>13</sup> comportando-se epidemiologicamente como um quadro infeccioso. Existem relatos tentando correlacionar gatilhos infecciosos com a DK, como infecções pelo vírus Epstein Barr,<sup>17</sup> e outros, descrevendo o aparecimento da doença após episódios de vacinação.<sup>18</sup> Estudos posteriores, entretanto, não foram capazes de confirmar essas hipóteses nem de descrever nenhum agente etiológico responsável pelo eclodir desse quadro inflamatório, sendo descrito então como poliarterite clássica da infância. Existem relatos com associação de quadros alérgicos e aumento de IgE.<sup>19,20</sup>

A hipótese mais aceitável sobre a etiopatogenia da DK é que a mesma seja causada por algum agente infeccioso ainda não identificado, o que determina aspectos clínicos em indivíduos geneticamente suscetíveis, principalmente os asiáticos e seus descendentes.

A doença apresenta um componente altamente inflamatório, com reagentes de fase aguda muito elevados, como velocidade de hemossedimentação maior que 100 mm, proteína C reativa de até 300 mg/dL, aumento de alfa-2-globulina e trombocitose importante, chegando a valores acima de um milhão de plaquetas na segunda semana de evolução da doença (fase subaguda). Como ocorre vasculite endotelial com endotelite

sistêmica, pode-se encontrar valores elevados de d-dímero de até 10.000 ug/L, servindo como controle laboratorial do estado inflamatório e também do risco de trombose vascular, principalmente trombose arterial coronariana.<sup>12,15</sup>

Clinicamente, o paciente se apresenta com febre, que pode chegar a 39-40°C, associada a irritabilidade intensa, sendo o primeiro dia de febre considerado o primeiro dia de doença.<sup>20</sup> Em média, a febre dura 1-2 semanas, mas sem tratamento pode chegar a 3-4 semanas, não cessando com antibióticos; responde parcialmente aos antitérmicos e cessa em 24-48 h com a administração de imunoglobulina endovenosa (IGIV).<sup>15,21</sup>

O exantema cutâneo é polimórfico e atípico, geralmente maculopapular, surgindo até o quinto dia de febre, exceto o de características vesicobolhosas, com distribuição corporal que se confunde com a escarlatina, pois tem predileção por regiões inguinal e perineal, podendo evoluir com descamação.<sup>15</sup>

Ocorre acometimento de mucosas e cavidade oral, com lábios vermelhos, fissurados e sangrantes, enantema e língua “em morango” ou “em framboesa”. Não apresenta exsudato nem ulcerações na orofaringe. O envolvimento cutâneo se caracteriza por edema e/ou hiperemia de mãos e pés, dolorosos, com descamação periungueal posteriormente, na fase subaguda da doença, atingindo palmas e plantas.<sup>11,17</sup> Um ou dois meses após, podem aparecer as linhas de Beau nas unhas acometidas (Figura 36.3).<sup>15</sup>

O acometimento ocular se apresenta com hiperemia conjuntival sem secreção purulenta, geralmente assintomático e indolor, na fase aguda da doença.<sup>11,14,15,18</sup>

A adenomegalia é geralmente unilateral e de localização cervical anterior, de no mínimo 1,5 cm de diâmetro, sendo este último sinal o menos comum, aparecendo em cerca de 50% das crianças apenas,<sup>10</sup> enquanto os outros sintomas clínicos ocorrem em cerca de 90% dos pacientes. Geralmente são indolores, com mais de um linfonodo presente. A DK também é chamada de “síndrome mucocutânea linfonodal”.

Caso o paciente apresente 5-6 critérios, afastando-se outras patologias, é feito o diagnóstico de DK. Caso apresente 4-6 critérios, diz-se ser DK provável; se houver apenas 3-6 critérios, é possivelmente Kawasaki.<sup>15</sup> As crianças muito pequenas, menores de um ano, podem apresentar a doença de Kawasaki com poucos critérios clínicos presentes, sendo definida como



**FIGURA 36.3** Vasculite palmar na Dermatomiomiosite juvenil.



Kawasaki incompleta. Não existiria o quadro de Kawasaki atípico, sendo o nome mais apropriado DK incompleta, o que atrapalha fortemente o diagnóstico, sendo um fator a mais para transformar os lactentes menores de 1 ano de idade em pacientes de pior prognóstico.<sup>15</sup> Os critérios diagnósticos clássicos propostos pela American Heart Association são falhos em reconhecer essas formas incompletas da doença.<sup>22</sup>

As manifestações clínicas da DK muitas vezes não são simultâneas, o que só é investigado e valorizado caso o médico pense no diagnóstico e recupere esses dados com anamnese dirigida mais minuciosa, construindo uma linha temporal cujos sinais e sintomas podem ter existido e desaparecido antes daquele momento de avaliação, o que dificulta muito o diagnóstico.

A DK é dividida em 3 fases clínicas: aguda, subaguda e de convalescença. A fase aguda dura cerca de 1-2 semanas, com a presença da febre e dos sinais clínicos; a fase subaguda dura mais 2 semanas, quando a maioria dos sinais clínicos desaparece, e surge a trombocitose por volta do 14º dia de doença, assim como a descamação dos dedos, podendo manter a irritabilidade e a conjuntivite. A fase de convalescença dura 3-4 semanas, desde o desaparecimento do acometimento clínico até a normalização das provas de atividade inflamatória, que só acontece em torno da 6ª-8ª semana de doença.

Além dos sinais e sintomas usados como critérios, existem outros acometimentos clínicos nesses pacientes,<sup>23</sup> que ajudam a corroborar o diagnóstico e também explicam a variedade clínica descrita. Esses pacientes são extremamente irritados, praticamente em 100% dos casos, refletindo um estado de inflamação do sistema nervoso central; daí a necessidade do diagnóstico diferencial com meningite, sendo inclusive descrita a meningite asséptica. Pode ocorrer também piúria estéril. O paciente pode apresentar desconforto ou dor abdominal com hidropisia vesicular, assim como envolvimento hepático, com elevação das transaminases e da gamaglutamil transferase, artrite e/ou artralgia, pneumonite, otite média e uveíte. Existem relatos na literatura de complicações tardias com aparecimento de surdez neurossensorial.<sup>24</sup> Os pacientes podem apresentar reativação da cicatriz do BCG se a vacinação for recente, constituindo sinal quase específico da doença de Kawasaki.<sup>18</sup>

Lactentes do sexo masculino, menores de 1 ano de idade, presença de leucocitose inicial, anemia com hemoglobina reduzida, elevação de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, hiponatremia e trombocitopenia são fatores que configuram pior prognóstico, contribuindo para maior risco de aparecimento do aneurisma de coronárias, mesmo com uso de IGIV.<sup>21</sup> Outros fatores que também sugerem pior prognóstico para a formação de aneurismas são febre por mais de duas semanas, recorrência da febre após 48 h afebril, arritmias e cardiomegalia.<sup>19</sup>

Alguns pacientes apresentam dilatação transitória das coronárias, durante as fases aguda e subaguda da doença, que não evolui para aneurismas verdadeiros. Os aneurismas podem se apresentar apenas como dilatação do óstio coronariano, fusiformes ou saculares. Podem desaparecer ou reduzir com o tempo e o tratamento, mas podem persistir por toda a vida, podendo causar infarto agudo do miocárdio em qualquer faixa etária, como em crianças, adolescentes ou adultos jovens, e ser causa importante de morte súbita da infância em crianças que retrospectivamente tiveram quadros febris prolongados não

diagnosticados. Os aneurismas associados a trombocitose configuram um estado de hipercoagulabilidade, podem ser complicados com quadros de trombose coronariana, provocando os quadros de IAM e morte citados.<sup>25</sup> Esses pacientes precisam ser anticoagulados.

O tratamento, nos casos que não apresentam aneurismas de coronária, é feito apenas com antiagregante plaquetário, como o ácido acetilsalicílico na dose de 3-5 mg/kg/dia, por cerca de 30-60 dias, ou até se normalizarem os marcadores de inflamação e a trombocitose. Nos pacientes com aneurisma, devem ser usados agentes anticoagulantes orais, como os cumarínicos nas doses adequadas e controle de INR com regularidade. Como estamos falando de crianças pequenas, lactentes, pré-escolares e escolares, ainda em crescimento e em período em que acidentes, quedas e traumatismos são muito comuns, a anticoagulação se torna um aspecto de extremo risco de desenvolvimento de hematomas e sangramentos, transformando qualquer queda infantil em preocupação pelo risco de sangramento grave.

Os aneurismas ocorrem por volta do 10º dia de doença, com pico em torno de quatro semanas, sendo a coronária esquerda mais comumente afetada que a direita.<sup>26</sup> Os aneurismas podem ser classificados em pequenos (< 5 mm de diâmetro), médios (5-8 mm) e gigantes (> 8 mm), segundo a American Heart Association (AHA). Os pequenos e fusiformes podem regredir, mas os gigantes e saculares podem evoluir com estenose e risco de trombose.<sup>26</sup>

O tratamento dessa vasculite deve ser instituído precocemente, ainda na fase aguda, nos primeiros 10 dias de doença, para se reduzir o risco de aneurismas. Usa-se gamaglobulina endovenosa na dose de 2 g/kg/dia em infusão de 12 h, dose única, ou divide-se a dose em 1 g/kg/dia em 2 dias nos casos de pacientes com peso acima de 30 kg, devido ao grande volume de infusão, com risco de sobrecarga hídrica. A imunoglobulina deve ser prescrita imediatamente após a hipótese diagnóstica ser aventada, pelo risco do desenvolvimento de aneurismas que reduzem em 20% sem tratamento, para 3-4% com o uso de gamaglobulina, dependendo da série a ser considerada.<sup>26</sup> Mesmo após o 10º dia de início da doença, se o paciente ainda for sintomático e febril, deve ser instituída a terapêutica, pelo elevado risco de aneurisma. A criança costuma ficar assintomática imediatamente após o uso da medicação. A febre cede em lise e não retorna, o *rash* e os gânglios desaparecem, ela deixa de ter um estado toxêmico e começa a se reduzir a irritabilidade, que pode permanecer por até 2-3 semanas pós-doença. Caso o paciente apresente retorno do quadro febril dentro de 72 h após a infusão da gamaglobulina – o que pode acontecer em cerca de 10-15% dos casos, com maior tendência a desenvolver aneurismas de coronárias<sup>15-17,26</sup> –, pode-se repeti-la na mesma dose.<sup>27</sup> Existem publicações recomendando que, nesses pacientes que retornam ao quadro febril e necessitam de nova dose da gamaglobulina, se associe uma dose de corticoide relativamente alta, em forma de pulsoterapia, usando a metilprednisolona na dose de 10-30 mg/kg/dose EV, em dose única ou por 3 dias, para melhor controle do quadro inflamatório,<sup>25,26</sup> reduzindo a duração da febre e o tempo requerido para retorno da PCR à normalidade,<sup>12</sup> mas não a VHS. Ou, então, pode-se usar o



corticoide após a segunda dose de gamaglobulina, se a febre persistir ou retornar. Há cerca de 20 anos, o uso do corticoide era proscrito na doença de Kawasaki, pois pensava-se que ele aumentava o risco de aparecimento dos aneurismas,<sup>25</sup> mas esse conceito não foi confirmado nos dias atuais, inclusive em estudos de metanálise; portanto, recomenda-se o seu uso em casos de recorrência precoce do quadro inflamatório. Recentemente, têm sido usados agentes biológicos em pacientes com DK refratária ao tratamento, como o infliximabe (agente anti-TNF- $\alpha$ )<sup>10,28</sup> ou o abciximabe, inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa plaquetário que pode promover remodelamento vascular.<sup>15,29</sup>

Utiliza-se a aspirina, inicialmente em dose anti-inflamatória, 80-100 mg/dia, em 2-4 doses diárias, com posterior redução para 3-5 mg/kg/dia (dose antiagregante plaquetária), que pode permanecer por tempo variável dependendo da presença ou não de aneurismas.<sup>27</sup> O tempo de uso da dose antiagregante plaquetária é de 6-8 semanas nos pacientes sem anormalidades coronarianas e indefinidamente naqueles com aneurismas presentes.<sup>14,15</sup> Outros agentes antiplaquetários, como clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol ou varfarina, associados à aspirina podem ser necessários para os pacientes com aneurismas gigantes (1% dos casos), para manter o INR entre 2-2,5.<sup>14,15</sup>

As vacinações com vírus vivos atenuados devem ser retardadas por, no mínimo, 3 meses após o uso da IGIV pela diminuição da imunogenicidade devido aos anticorpos passivos do tratamento.<sup>21</sup>

Todo pediatra deve ter em mente a possibilidade do diagnóstico de DK como diferencial de qualquer quadro febril em crianças, pelo risco do que podem causar nesses pacientes o não diagnóstico e o não tratamento. Deve haver acompanhamento pelo reumatologista e cardiologista pediátricos, principalmente se tiverem apresentado aneurisma de coronárias, com realização de ecocardiogramas seriados e, em alguns casos mais graves, até mesmo teste de esforço, cateterismo coronariano e exames de perfusão miocárdica naqueles com aneurismas gigantes e dilatações saculares.

**TABELA 36.1** Critérios diagnósticos da doença de Kawasaki

Doença de Kawasaki completa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações das extremidades – edema e hiperemia de mãos e pés, descamação periungueal</li> <li>• Exantema polimorfo, morbiliforme ou escarlatiniforme, maculopapular, exceto vesicobolhoso</li> <li>• Conjuntivite bilateral não purulenta</li> <li>• Alterações das mucosas – enantema, eritema labial e fissuras; língua “em framboesa” ou “em morango”</li> <li>• Linfadenomegalia cervical anterior, podendo ser unilateral, &gt; 1,5 cm de diâmetro</li> </ul>
Doença de Kawasaki incompleta
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre por pelo menos 5 dias e menos de 4 critérios associados a alterações características no ecocardiograma</li> </ul>

Adaptada de Newburger et al.<sup>15</sup>

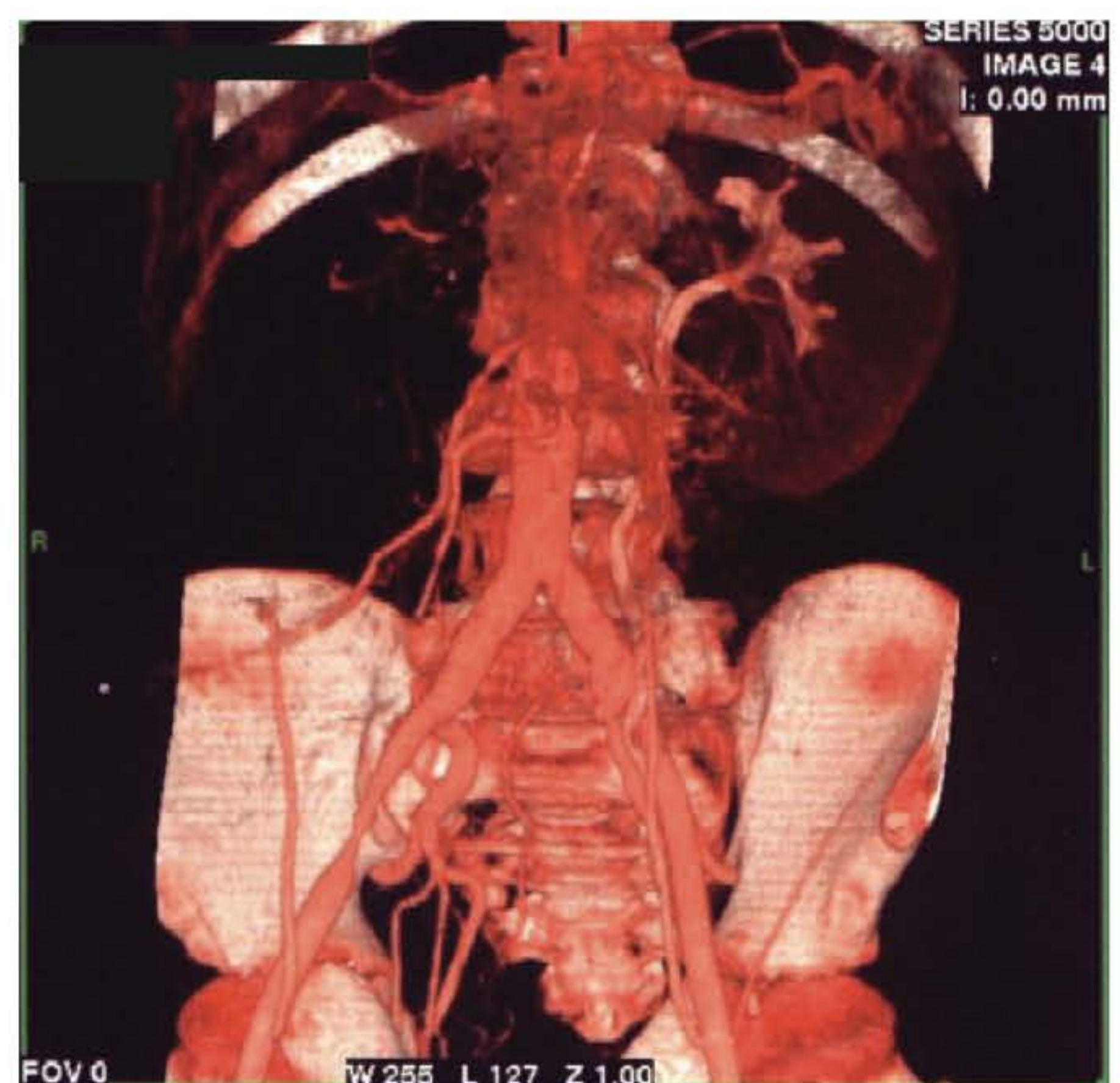
**TABELA 36.2** Alterações laboratoriais na DK

- Leucocitose com neutrofilia e desvio para a esquerda
- Anemia normocítica e normocrômica
- Aumento da VHS
- Aumento da PCR
- Trombocitose de 1.000.000/mm<sup>3</sup> ou mais
- Elevação moderada das transaminases
- Hipoalbuminemia
- Piúria estéril
- Líquor com pleocitose com predomínio de mononucleares
- Hiponatremia
- Líquido sinovial com leucocitose

PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

## ARTERITE DE TAKAYASU

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite crônica rara de grandes vasos que afeta a aorta, seus principais ramos e as artérias pulmonares. O diagnóstico na infância permanece um desafio devido aos sintomas inespecíficos. É predominante em adultos jovens, do sexo feminino e asiáticos, na segunda e terceira décadas de vida, raramente ocorrendo na infância.<sup>30,31</sup> Embora seja a terceira vasculite mais comum em todo o mundo, sua etiologia permanece desconhecida. Ocorre associação com a infecção por tuberculose. Existem relatos também de casos familiares, a maioria no Japão,<sup>32</sup> implicando a necessidade de um *screening* familiar. O acometimento da aorta é extenso e predominantemente estenótico. Kerr, em 1994, em estudo com 30% de crianças, relatou incidência de 2,6/1.000.000 em todas as idades (Figura 36.4).<sup>31</sup>



**FIGURA 36.4** AngioTc de criança de 11 anos com arterite de Takayasu. Lesões estenóticas com exclusão renal D.



Sendo os sintomas infantis muito inespecíficos, o diagnóstico é dificultado, podendo retardar em muito tempo o seu reconhecimento. Podem ocorrer febre, fadiga, perda de peso, cefaleia, hipertensão e artrite, com provas de atividade inflamatória persistentemente elevadas, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR).<sup>33</sup>

São reconhecidas duas fases, em geral: uma fase inflamatória aguda inicial e a fase crônica fibrótica. Na histopatologia ocorre panarterite com inflamação granulomatosa das paredes arteriais, caracterizada por infiltrado linfocitário com células gigantes ocasionais na camada média e proliferação fibroblástica, provocando espessamento concêntrico da íntima dos grandes vasos, tendo como consequências estenose arterial, fibrose e formação de aneurismas e trombos, produzindo sintomas isquêmicos variáveis, de acordo com os órgãos envolvidos. O tecido elástico da parede vascular é substituído por colágeno, resultando em espessamento de todas as três camadas da parede vascular. A camada íntima pode se tornar rígida, e a formação dos aneurismas pode ocorrer secundariamente ao estresse mural da parede do vaso.<sup>34,35</sup>

Embora a patogênese exata da AT não seja completamente entendida, várias linhas de evidência suportam um papel importante da autoimunidade celular.<sup>32,34,35</sup> O infiltrado celular é caracterizado por uma mistura de linfócitos (Ly), predominantemente linfócitos T CD4+, células dendríticas, macrófagos, células gigantes e linfócitos B.<sup>35</sup> Citocinas proinflamatórias derivadas das células T, como fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha$ , interleucina (IL) 6 e interferon (IFN)  $\gamma$ , foram identificadas na circulação periférica dos pacientes com AT, todas expressas nos mononucleares séricos e do sangue periférico.<sup>36</sup>

O diagnóstico se baseia na história de sintomas constitucionais sugestivos de doença sistêmica, achados clínicos inespecíficos, incluindo suores noturnos, anorexia, mialgia, fadiga e artrite, seguidos de hipertensão inexplicada, alterações laboratoriais compatíveis com inflamação sistêmica, anormalidades angiográficas da aorta e seus principais ramos, e diagnóstico diferencial de outras patologias que podem cursar com aortite, sustentando portanto o diagnóstico de vasculite sistêmica. Em 2008, foi publicada a proposta final de validação para os critérios de classificação das vasculites primárias da infância, documento produzido pela conferência de Ankara constituída por participantes do EULAR/PRINTO/PRES.<sup>37</sup>

A apresentação da doença na infância se caracteriza por hipertensão, seguida por cefaleia, febre, dispneia, perda de peso, vômitos, dor abdominal e sintomas musculoesqueléticos, enquanto os adultos apresentam principalmente hipertensão e sopros arteriais.<sup>31,33,38</sup> Enquanto as crianças apresentam artrite ou artralgia, os adultos raramente o fazem. Aspectos comuns são anormalidades angiográficas, reagentes de fase aguda elevados, pulso arterial periférico reduzido, hipertensão, discrepância nas medidas das pressões arteriais nos quatro membros, sopros arteriais e claudicação vascular.<sup>32,34,38</sup> A combinação de sintomas inespecíficos com diminuição/ausência dos pulsos deve levantar fortemente a suspeita diagnóstica sobre a doença de Takayasu, levando à alcunha de “doença sem pulso”.

Exames de imagens mostrando as anormalidades vasculares são necessários, como ultrassonografia, ecocardiografia com Doppler, angio-TC, angiorressonância ou arteriografia com contraste.

Os vasos mais afetados são a aorta abdominal e torácica<sup>37,38</sup> e a lesão mais comumente encontrada é a estenose.<sup>38</sup> Pode acometer também as artérias coronárias em 10%-20% dos casos de todos os pacientes com AT, com base em dados de autópsias e séries de casos,<sup>32,36,39</sup> mas poucos casos foram relatados em crianças com AT.<sup>40</sup>

O tratamento consiste em controle da inflamação, sendo o corticosteroide o principal medicamento utilizado,<sup>33</sup> assim como outros agentes imunossupressores, como azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetil,<sup>32</sup> caso o paciente seja não responsivo apenas aos corticosteroides, já que pode haver recaída no momento da redução do esteroide ou como poupadores de corticoide. Também são utilizados a ciclofosfamida e agentes biológicos, como o infliximabe, nos casos mais graves e refratários aos tratamentos usuais,<sup>41</sup> com relatos de casos de regressão de lesões arteriais múltiplas após 1 ano de tratamento com infliximabe (10 mg/kg).<sup>42</sup> Pode ser necessária cirurgia das lesões aneurismáticas ou estenóticas, podendo se beneficiar da terapêutica cirúrgica,

**TABELA 36.3** Diagnóstico diferencial da arterite de Takayasu

Infecções	Septicemia ou endocardite (aneurismas micóticos) Tuberculose Sífilis HIV Borreliose Brucelose
Vasculites inflamatórias	Arterite de células gigantes (adultos) Doença de Kawasaki Poliarterite nodosa Granulomatose de Wegener
Condições autoimunes	Lúpus eritematoso sistêmico Febre reumática Sarcoidose
Vasculopatias não inflamatórias	Displasia fibromuscular Síndrome de William Coarctação da aorta congênita Síndrome meio-aórtica congênita Ehlers-Danlos tipo IV Síndrome de Marfan Neurofibromatose tipo I
Outras	Terapia pós-radiação

**TABELA 36.4** Critérios diagnósticos para arterite de Takayasu

Alterações angiográficas (angiografia convencional, TC ou RM) da aorta ou ramos primários e artérias pulmonares (estenose, oclusão, dilatação/aneurisma geralmente focal ou segmentar) e pelo menos um dos seguintes critérios:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução dos pulsos arteriais periféricos e/ou claudicação de membros</li> <li>• PA diferencial &gt; 10 mmHg nos 4 membros</li> <li>• Sopros na aorta ou ramos primários</li> <li>• Hipertensão arterial (PA &gt; P95 para sexo, idade e estatura)</li> <li>• Aumento dos reagentes de fase aguda (VHS &gt; 20 mmHg; PCR elevada)</li> </ul>

Adaptada de EULAR/PRINTO/PRES Ankara, 2008.<sup>37</sup>



apesar da gravidade e extensão das lesões, o que inclui desvios cirúrgicos, interposição de enxertos ou angioplastia percutânea e dilatação por balão.<sup>31,33,38</sup>

O prognóstico da arterite de Takayasu depende do envolvimento vascular e da gravidade da hipertensão, com altas taxas de mortalidade, de até 35-40% em cinco anos.<sup>30</sup>

### POLIARTERITE NODOSA

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite necrosante sistêmica que acomete artérias de pequeno e médio calibre. A PAN está comumente associada a infecção pelos vírus da hepatite B ou C no adulto, mas, como essas infecções são relativamente infrequentes na infância, a PAN na faixa etária pediátrica é muito rara. O pico de incidência é entre 9 e 10 anos de idade, levemente mais comum no sexo masculino. Alguns autores sugerem associação com febre familiar do Mediterrâneo (FFM). Até 1% dos pacientes com FFM desenvolvem PAN e parecem apresentar doença mais leve que a doença idiopática, estando associada a melhor prognóstico (Figura 36.5).<sup>43</sup>

Um terço das crianças apresenta uma forma limitada denominada PAN cutânea, com envolvimento restrito à pele e ao sistema musculoesquelético. Ocorre, em geral, após dor de garganta associada a infecção estreptocócica. Achados comuns na PAN cutânea são livedo reticular, *rash* maculopapular, nódulos cutâneos dolorosos, paniculite, edema muscular e artrite, principalmente, de joelhos e tornozelos. Os sintomas constitucionais são leves ou ausentes. A doença pode persistir ou recair, requerendo uso de metotrexato ou outros imunossupressores. Inibidores do TNF- $\alpha$  têm se mostrado eficazes. A profilaxia com penicilina pode prevenir os ataques da doença causados por infecções estreptocócicas recorrentes.<sup>43</sup>

### POLIARTERITE MICROSCÓPICA

A poliarterite microscópica (PAM) é uma vasculite necrosante de pequenos vasos, sem formação de granulomas, muito rara na

infância. Os órgãos-alvo são os rins e os pulmões, especialmente manifestando-se por glomerulonefrite segmentar e focal e hemorragia pulmonar.

Apresenta como marcador o ANCA-p, com reatividade para mieloperoxidase, embora esse anticorpo possa ser encontrado em várias outras condições, como a colangite esclerosante e a doença inflamatória intestinal. O tratamento se baseia na utilização de corticosteroides e imunossupressores.

### DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet (DB) é uma desordem inflamatória multisistêmica com manifestações semelhantes às espondiloartrites. Caracteriza-se pela tríade úlceras orais, úlceras genitais e uveíte, mas qualquer órgão pode ser acometido, inclusive pele, articulações, SNC, trato gastrointestinal. Tanto artérias quanto veias podem ser sítio da doença, mas existe especial predileção pelas vênulas. A DB tem propensão ao desenvolvimento de trombozes (TVP e tromboflebitas). Aneurismas arteriais também podem ocorrer, e os aneurismas pulmonares são significativa causa de mortalidade.<sup>44</sup>

A passagem transplacentária de anticorpos de mãe afetada pode provocar o quadro de doença de Behçet neonatal.

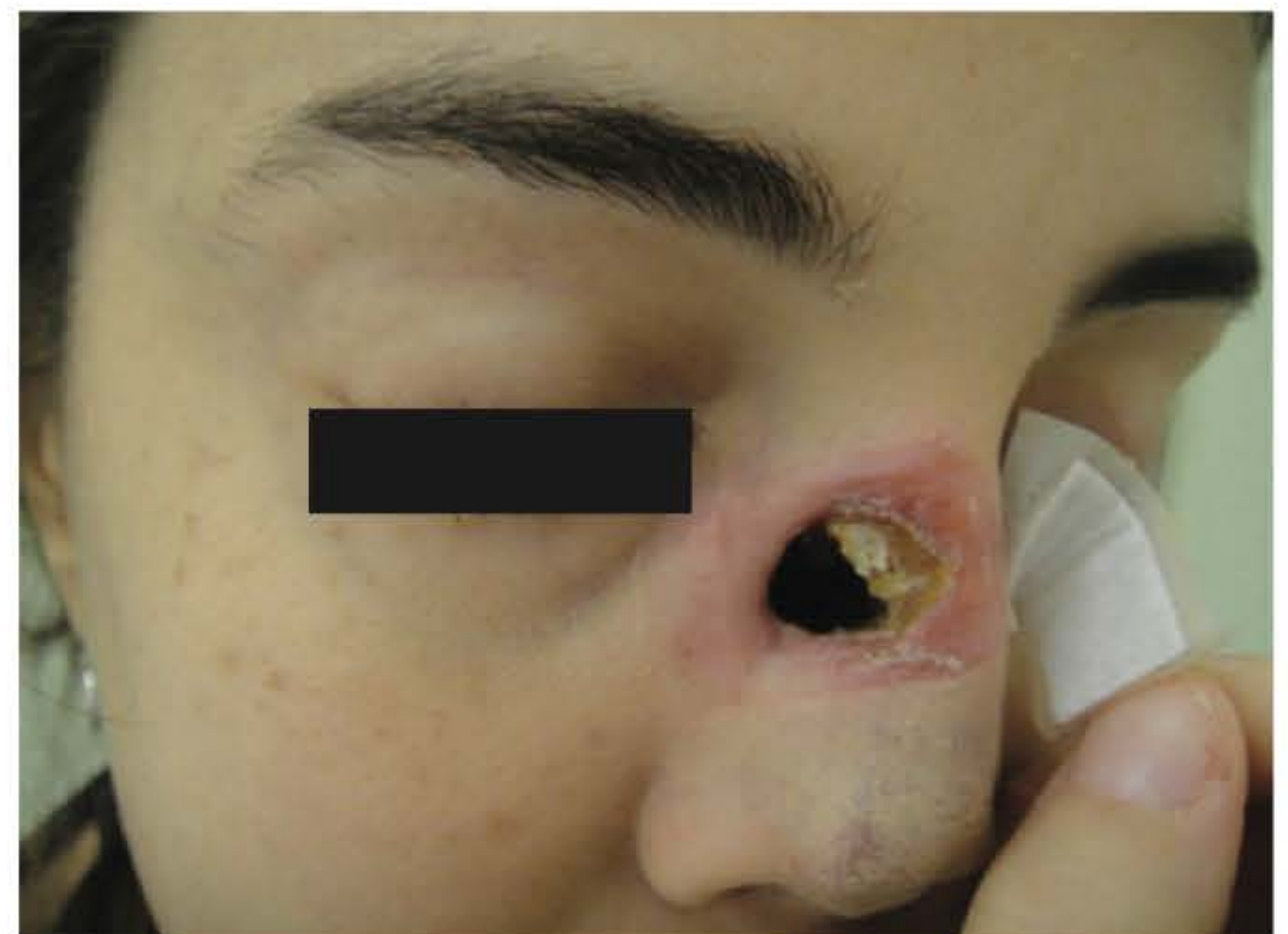
O tratamento se baseia em agentes imunomoduladores, corticosteroides, imunossupressores e agentes biológicos para os casos refratários. O prognóstico é pior em pacientes jovens do sexo masculino.<sup>44</sup>

### GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE (GP)

A granulomatose com poliangeíte é uma afecção extremamente rara na infância. Acomete vasos de pequeno e médio calibre, envolvendo primariamente o rim e o trato respiratório superior e inferior. Assim como as outras vasculites associadas ao ANCA, a biópsia das lesões ativas revela poliangeíte microscópica pauci-imune. O teste sorológico positivo para ANCA-c é dirigido contra proteinase-3 (Figura 36.6).<sup>45</sup>



**FIGURA 36.5** Poliarterite nodosa cutânea.



**FIGURA 36.6** Granulomatose com poliangeíte.



As manifestações clínicas da GP na criança são semelhantes às do adulto. A estenose subglótica parece ser mais frequente no grupo pediátrico, sendo observado em mais de 50% das crianças com GP.

A patogênese, embora não totalmente conhecida, está ligada ao ANCA, promovendo a ativação de neutrófilos e monócitos no endotélio vascular com ativação de células fagocíticas que causam aumento da expressão de citocinas próinflamatórias com resultante citotoxicidade endotelial.

A maioria das crianças com GP apresenta sintomas da árvore respiratória alta, como epistaxe, sinusite, otite média ou perda auditiva. Tosse, sibilos, dispneia e hemoptise ocorrem quando o envolvimento é do trato respiratório inferior. Como os sintomas respiratórios são muito comuns em crianças, muitas vezes o diagnóstico é retardado, e essas crianças são tratadas como portadoras de infecção de repetição e de alergias. O envolvimento renal também pode ser assintomático inicialmente.

A confirmação do diagnóstico se baseia nos achados histopatológicos. Inflamação vascular granulomatosa necrosante é fortemente sugestiva em criança com quadro clínico compatível. ANCA-c está presente na maioria dos casos. Embora esse anticorpo seja altamente específico, pode ser encontrado em outras situações observadas na infância, como a fibrose cística. Por essa razão, um título positivo de ANCA não substitui a biópsia tecidual para confirmação do diagnóstico de GP nem substitui história detalhada e exame físico minucioso.

Sem tratamento, a GP é rapidamente progressiva e fatal. O tratamento será dirigido de acordo com a gravidade da doença, podendo ser utilizados corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil e até mesmo agentes biológicos. A estenose subglótica requer tratamento cirúrgico com dilatação associado a injeções locais de esteroide. Em pacientes com doença limitada ao trato respiratório superior, o uso de sulfametoxazol + trimetoprim pode ser benéfico, reduzindo as infecções que podem ativar a inflamação vascular.<sup>45</sup>

### GRANULOMATOSE ALÉRGICA OU GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEP) é uma vasculite primária de pequenos e médios vasos, de etiologia desconhecida, envolvendo qualquer órgão em potencial e associada aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em mais de 1/3 dos pacientes.<sup>46-48</sup> Geralmente apresentam história de asma, rinite alérgica e eosinofilia sérica, sendo os sintomas alérgicos graves o suficiente para necessitarem do uso intermitente de corticoide oral. A tríade histológica se configura com vasculite necrosante, eosinofilia extravascular na biópsia e formação de granulomas. O diagnóstico tardio e o grave envolvimento de vários órgãos determinam o prognóstico, que muitas vezes pode ser fatal. O principal tratamento é feito com corticoides, mas agentes citotóxicos também são usados nos casos refratários ao tratamento inicial, com piores fatores prognósticos.<sup>48</sup>

As vasculites de pequenos vasos associadas ao ANCA são doenças extremamente raras na infância, não existindo critérios clínicos exclusivos e validados para a faixa etária pediátrica.<sup>49,50</sup>

**TABELA 36.5** Critérios diagnósticos da síndrome de Churg-Strauss

1. Asma
2. Eosinofilia >10%
3. Neuropatia (mono ou poli)
4. Infiltrados pulmonares (não fixos)
5. Anormalidades dos seios paranasais
6. Eosinofilia extravascular na biópsia

\*Para ser classificado como portador da GEP, o paciente necessita ter 4/6 critérios. A presença de 4 desses 6 critérios configura sensibilidade de 85% e especificidade de 99,7%.

Adaptada dos critérios de classificação da síndrome de Churg-Strauss, do American College of Rheumatology, 1990.<sup>53</sup>

A incidência anual desse tipo de vasculite é de 0,24/100.000 crianças, sendo a granulomatose com poliangeíte (ex-granulomatose de Wegener) mais frequentemente diagnosticada. Muito pouco se sabe sobre a GEP na infância, sendo mais comum nos indivíduos de meia-idade com asma.

Para comparar adultos e crianças, foram levantados 33 casos publicados na literatura<sup>46</sup> e combinados com 2 grandes coortes em adultos para se realizar a análise estatística. O ANCA pode ser encontrado em 25% das crianças contra 38% dos adultos.<sup>51,52</sup> Asma e sinusite são comuns em todos os pacientes, mas outros sintomas são diferenciados segundo a faixa etária. O infiltrado pulmonar foi mais comum em crianças (88%) que em adultos (55%,  $p = 0,001$ ), assim como o acometimento cardíaco (55% × 26%,  $p = 0,003$ ). O acometimento cardíaco foi devido à miocardiopatia e não a alterações pericárdicas. As mononeurites e mialgias foram menos comuns em crianças.<sup>46</sup> As alterações laboratoriais, como eosinofilia e níveis séricos de IgE, não são muito diferentes entre adultos e crianças. O ANCA é encontrado em 1/3 dos adultos e 1/4 das crianças com SCS.<sup>46</sup>

### VASCULITE PRIMÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A vasculite primária do sistema nervoso central (VPSNC) é um dos diagnósticos de abordagem terapêutica mais desafiadores do clínico, não apenas pela pobreza de manifestações sistêmicas, escassez de provas inflamatórias associadas, mas também pela baixa suspeição desse diagnóstico. Até mesmo o exame líquido-cérebro pode ser indefinido, e somente a autópsia, em alguns casos, revela o sítio da inflamação. Cefaleia e déficits focais neurológicos são os sintomas mais comumente associados a esse quadro, seguidos de hemiparesias. Quando não são encontradas causas tóxicas, infecciosas ou vasculares, exames de imagem do cérebro e vasos são fundamentais. Ressonância magnética de encéfalo associada a exame líquido-cérebro normal tem alto valor preditivo negativo para o diagnóstico de VPSNC. Por vezes, apenas a biópsia cerebral é capaz de confirmar a presença de vasculite do SNC, podendo até mesmo ser falso-negativa pela natureza não homogênea do envolvimento cerebral se a biópsia for realizada às cegas, sem procedimento guiado.<sup>54</sup>



A VPSNC pode ser rapidamente progressiva e devastadora para o SNC, sendo necessária pronta investigação diagnóstica a fim de iniciar a terapêutica específica ou descartar quadros infecciosos obscuros. O tratamento inclui, necessariamente, corticoterapia e potentes agentes imunossupressores, em geral, a ciclofosfamida. O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento pode melhorar o prognóstico desse grave acometimento do SNC.<sup>54</sup>

## VASCULITES SECUNDÁRIAS

Várias condições clínicas podem se associar ao aparecimento de vasculites, como infecções virais (parvovírus B19, HIV, varicela), riquetsioses, doenças bacterianas, fungos, micobactérias, outras doenças sistêmicas (LES, AIJ, dermatomiosite, sarcoidose, DII), tumores e medicamentos (leflunomida, inibidores do TNF alfa, agentes antitireoidianos). Pode ocorrer vasculite leucocitoclástica ou mesmo necrosante.

Na maioria dos casos, a remoção do agente desencadeante ou o controle da condição associada é suficiente para a remissão da vasculite.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V et al. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 859.
2. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:478.
3. Coppo R, Amore A, Gianoglio B. Clinical features of Henoch-Schonlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150:143.
4. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schonlein purpura. *Adv Pediatr.* 1994; 41:163.
5. Chang WL, Yang YH, Lin YT et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Pediatr.* 2004; 93:1427.
6. Sano H, Izumida M, Shimizu H et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:196.
7. Saraclar Y, Tinaztepe K, Adlioglu G et al. Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI) – a variant of Henoch-Schonlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86:473.
8. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1108.
9. Flynn JT, Smpoyer WE, Bunchman TE et al. Treatment of Henoch-Schonlein purpura glomerulonephritis in children with high dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol.* 2001; 21: 128.
10. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics.* 1974; 54:271–276.
11. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev.* 2007;15:163-9.
12. Gerding R. Kawasaki Disease: a review. *J Pediatr Health Care.* 2011; 25:379-87.
13. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012; 22(2):79-85.
14. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47:759-72.
15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004, 110(17): 2747-2771 ou *Pediatrics.* 2004;114:1708-33.
16. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2000; 105:e78.
17. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004; 163:285-291.
18. Edelman K, Korvenranta H. Local skin redness and irritation five months after bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination as a sign for Kawasaki's disease. *Duodecim.* 1996;112:698-700.
19. Chung Mo Koo, Seong Yeol Choi, Dong Soo Kim, Ki Hwan Kim. Relation between Kawasaki Disease and Immunoglobulin E. *Int J Rheum Dis.* 2013; 20(1): 4.
20. Ho-Chang Kuo, Wei-Chiao Chang, Kuender D Yang, Hong-Ren Yu, Chih-Lu Wang, Shu-Chen Ho, Chun-Yuh Yang. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatrics.* 2013; 13(1):38.
21. Yanagana H, Nakamura Y, Sakata K YM. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol.* 1997; 18:19-20.
22. Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE, eds. *Textbook of pediatric rheumatology.* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 365-422.
23. Stapp J, Marshall GS. Fulfillment of diagnostic criteria in Kawasaki disease. *South Med J.* 2000; 93:44-7.
24. Sundel RP et al. Sensorineural hearing loss associated with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1990;117:371-7.
25. Bo-hui Zhu, Hai-tao Lv, Ling Sun, Jian-min Zhang, Lei Cao, Hong-liang Jia et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:571-578.
26. Kato H, Sugimura T, Akagi T et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10 to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996; 94:1379-85.
27. Pereira N, Amaro C. Vasculites na infância. *Revista SPDV.* 2012; 70(2):173-180.
28. Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J.* 2008; 72:850-2.
29. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 2002; 109:109-14.
30. Morales E, Pineda C, Martinez-Lavin M. Takayasu's arteritis in children. *J Rheumatol.* 1991; 18:1081-1084.
31. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120:919-929.
32. Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels.* 1992; 7 (Suppl):26-31.
33. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:1806-1814.
34. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004, 50(7):2296-2304. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z.



- Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011; 11(1):61-67.
35. Pereira N, Amaro C. Vasculites na infância. *Revista SPDV.* 2012; 70(2):173-180.
  36. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:798-806.
  37. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young.* 2008; 18(3):250-259.
  38. Buonuomo PS, Bracaglia C, Campana A, Insalaco A, Pardeo M, Cortis E, Ugazio AG. Infliximab therapy in pediatric Takayasu's arteritis: report of two cases. *Rheumatol Int.* 2011; 31(1):93-95.
  39. Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, Caliskan S, Sirin A, Oner A, Baskin E, Bek K, Soylu A, Fitoz S et al. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol.* 2008; 35(5):913-919.
  40. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(11):1567-1569.
  41. N. Pipitone et al. Biologic agents in large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30 (Suppl. 70): S139-S161.
  42. Ozen S, Besbas N, Saatsi U et al. Diagnostic criteria of polyarteritis nodosa in childhood. *J Pediatr.* 1992; 120:206.
  43. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA et al. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr.* 1998; 132 (4):721-725.
  44. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr.* 1993; 122(1):26-31.
  45. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39:108-11.
  46. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277-301.
  47. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:187-92.
  48. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:798-806.
  49. Pereira N, Amaro C. Vasculites na infância. *Revista SPDV.* 2012; 70(2):173-180.
  50. Tomac N, Yuksek M, Kunak B, Ertan U, Igde M. Churg-Strauss syndrome: a patient report in infancy. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42:367-70.
  51. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2926-35.
  52. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1094-100.
  53. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1291-1297.



## Miscelânea

- |             |                                                          |
|-------------|----------------------------------------------------------|
| CAPÍTULO 37 | <b>Hemopatias com manifestações articulares 573</b>      |
| CAPÍTULO 38 | <b>Artrites piogênicas 586</b>                           |
| CAPÍTULO 39 | <b>Artrites infecciosas de diversas causas 591</b>       |
| CAPÍTULO 40 | <b>Tumores ósseos, articulares e periarticulares 606</b> |







# Hemopatias com manifestações articulares

Marcos Borato Viana  
Rachel Fernandes  
Meire A. Tostes Cardoso

## INTRODUÇÃO

As alterações patológicas do sangue e das células sanguíneas podem ocasionar sinais e sintomas em todos os sistemas orgânicos, pois o sangue alcança, pela circulação, todos os órgãos do corpo humano. No sentido inverso, alterações específicas da função de determinado órgão ou sistema podem refletir-se no sangue e nas células sanguíneas. É esperado, portanto, que doenças hematológicas apresentem manifestações no complexo osteomusculoarticular, assim como doenças específicas desse complexo podem determinar alterações sanguíneas.

Na atenção primária à saúde, são muito frequentes as consultas motivadas por queixas musculoesqueléticas. A dor articular e em membros atinge cerca de 10-20% das crianças em idade escolar. Doenças hematológicas mais frequentes, como a doença falciforme, e mesmo as doenças mais raras, como as neoplasias, podem cursar com manifestações osteomusculoarticulares e devem ser sempre consideradas como possibilidade diagnóstica, para se garantir a adequada abordagem do paciente. Muitas vezes, o diagnóstico precoce constitui um dos fatores determinantes da chance de cura, como no caso das leucemias, e, para as doenças incuráveis, pode evitar complicações ou sequelas irreversíveis, assim como tratamentos desnecessários.<sup>1-3</sup>

Neste capítulo, serão abordadas as doenças hematológicas com repercussões reumatológicas, destacando aquelas de maior importância para o médico generalista. A Tabela 37.1 relaciona as manifestações clínicas consequentes ao acometimento do sistema musculoesquelético por diversas doenças hematológicas.

## LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias constituem a neoplasia mais frequente na infância e são responsáveis por cerca de um terço dos cânceres pediátricos. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa aproximadamente 80% dos casos de leucemias infantis, enquanto as

leucemias mieloides agudas (LMA) representam 15% do total de pacientes com idade inferior a 15 anos; as leucemias crônicas são raras e correspondem a cerca de 5% dos casos. Em adultos, as leucemias agudas são bem mais raras que em pediatria e, diferentemente do que ocorre nas crianças, as LMA representam 80% dos casos.

As manifestações clínicas das leucemias agudas são decorrentes da inibição da hematopoiese normal pelas células leucêmicas e dos efeitos da infiltração neoplásica em diversos órgãos e sistemas. Observa-se anemia devido à diminuição da eritropoese, sangramentos decorrentes da trombocitopenia e infecções consequentes à neutropenia. A infiltração dos diferentes tecidos resulta em hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenomegalia, dor óssea e manifestações articulares.

As manifestações osteoarticulares das leucemias, especialmente do tipo linfoblástico, certamente são mais frequentes do que os médicos generalistas suspeitam. Entre 20% e 40% das crianças com leucemia aguda apresentam dor osteoarticular no início da doença e, embora menos frequentemente, adultos também relatam esse sintoma ao diagnóstico.<sup>2,4</sup>

Em trabalho publicado em 1990, os autores relataram que, de 296 crianças com leucemia linfoblástica, 52 (18%) possuíam dor osteoarticular como principal manifestação da doença e outras 65 (22%) mencionavam dor óssea como queixa, sendo, entretanto, mais proeminentes os sintomas relacionados a anemia, hemorragia ou infecção.<sup>5</sup> Em 1996, Kai *et al.* observaram que 36 (21,4%) de 168 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica e 6 (10,5%) de 57 com leucemia mieloblástica apresentavam sintomas ósseos e/ou articulares ao diagnóstico.<sup>6</sup> Mais recentemente, Barbosa *et al.* observaram a queixa de dor em membros e articulações e constataram artrite ao exame físico em, respectivamente, 62% e 13% das crianças com diagnóstico de leucemia.<sup>7</sup>

Quando o comprometimento osteoarticular é acompanhado por outros dados sugestivos de leucemia, o diagnóstico torna-se bastante óbvio, mas se esse comprometimento é aparentemente



**TABELA 37.1** Manifestações osteomusculoarticulares de doenças hematológicas

Manifestação clínica	Doenças hematológicas	Mecanismo
Hemartrose e hemorragia muscular	Hemofilias (frequente)	Sangramento (coagulopatia)
	Aplasia de medula (raramente)	Sangramento por plaquetopenia
	Leucemias (raramente)	Sangramento por plaquetopenia
Poliartralgia com ou sem efusão sinovial	Leucemias	Infiltração blástica dos ossos e articulações
	Doença falciforme	Crise vaso-oclusiva
	Púrpura anafilactoide	Desconhecido
	Hemocromatose hereditária (sem manifestações na criança)	Artropatia degenerativa pelo acúmulo progressivo de ferro
Síndrome mão-pé	Doença falciforme	Crise vaso-oclusiva
Necrose asséptica da cabeça do fêmur	Doença falciforme	Crises vaso-oclusivas de repetição
	Doença de Gaucher	Infarto ósseo por expansão da cavidade medular
	Leucemia linfoblástica	Uso repetido de corticosteroides (especialmente dexametasona)
Osteomielite	Doença falciforme	Suscetibilidade a infecções
	Aplasia medular; leucemias	Neutropenia
	Doença de Gaucher	Desconhecido
Lesões osteolíticas	Leucemias agudas	Infiltração; necrose cortical
	Doença falciforme	Crise vaso-oclusiva
	Histiocitose de Langerhans (histiocitose X)	Citocinas produzidas pelas células de Langerhans
Vértebra achatada	Doença falciforme	Crises vaso-oclusivas repetidas
	Histiocitose de Langerhans	Colapso por osteólise
Dor osteoarticular sem outros sinais	Várias doenças	Variado

isolado pode-se permanecer por várias semanas sem o diagnóstico correto, com sofrimento para a criança e a família, e retardo no início do tratamento.

No estudo de Kai *et al.* citado anteriormente, em 8 crianças cujo diagnóstico inicial era de artrite reumatoide juvenil e como tal foram tratadas, o diagnóstico correto era de leucemia linfoblástica. O atraso no diagnóstico dessa doença foi de 1-7 meses.<sup>6</sup> Similarmente, no trabalho de Barbosa *et al.* observou-se que 7 (11,4%) de 61 pacientes com diagnóstico de leucemia submeteram-se a acompanhamento médico, por período médio de 2 meses antecedendo o diagnóstico da neoplasia, por outros diagnósticos, que incluíam dor benigna em membros, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide juvenil, púrpura imune e calazar.<sup>7</sup>

Além do atraso no diagnóstico correto, mais dramática ainda é a situação na qual o médico, premido pelas circunstâncias que cercam as manifestações osteoarticulares, indica um tratamento de “prova” para suposta doença reumatológica. Se ele optar por ácido acetilsalicílico e a criança já estiver com plaquetopenia não detectada, a lesão plaquetária que essa droga determina pode resultar em hemorragia. Se sua escolha recair sobre corticosteroides, a remissão da dor poderá ser imediata e dará a falsa impressão de que o tratamento foi adequado. Entretanto, como os corticosteroides são drogas extremamente efetivas na terapêutica da leucemia linfoblástica, a criança obterá remissão

parcial ou total da doença, porém transitória, retardando-se o diagnóstico correto.

A base fisiopatológica das manifestações osteoarticulares da leucemia não se encontra totalmente esclarecida. Elas podem resultar da infiltração leucêmica do periósteo periarticular, elevação do periósteo por doença cortical subjacente, infarto ósseo, expansão da cavidade medular pelas células leucêmicas ou ser de natureza paraneoplásica, envolvendo citocinas ou reações imunes cruzadas.<sup>7-9</sup>

Clinicamente, o quadro reumatológico pode ser bastante variado. Raramente existe acometimento sinovial direto, caracterizando o quadro de artrite verdadeira. Na maioria das vezes, os pacientes apresentam-se com poliartrite assimétrica, com acometimento mais frequente das grandes articulações das extremidades inferiores, poupando as pequenas articulações. Geralmente, a intensidade da dor é desproporcional às alterações articulares detectadas ao exame físico local, pode dificultar a deambulação e até restringir o paciente ao leito. Na maioria dos pacientes adultos, o padrão de manifestação é de uma síndrome artrítica reativa, envolvendo assimetricamente as grandes articulações, associada com lombalgia, e pode mimetizar quadro de artrite reumatoide soronegativa ou de espondiloartrite.<sup>7-9</sup>

O aspecto radiológico das articulações é geralmente normal, mas a presença de lesões ósseas é bastante comum, podendo



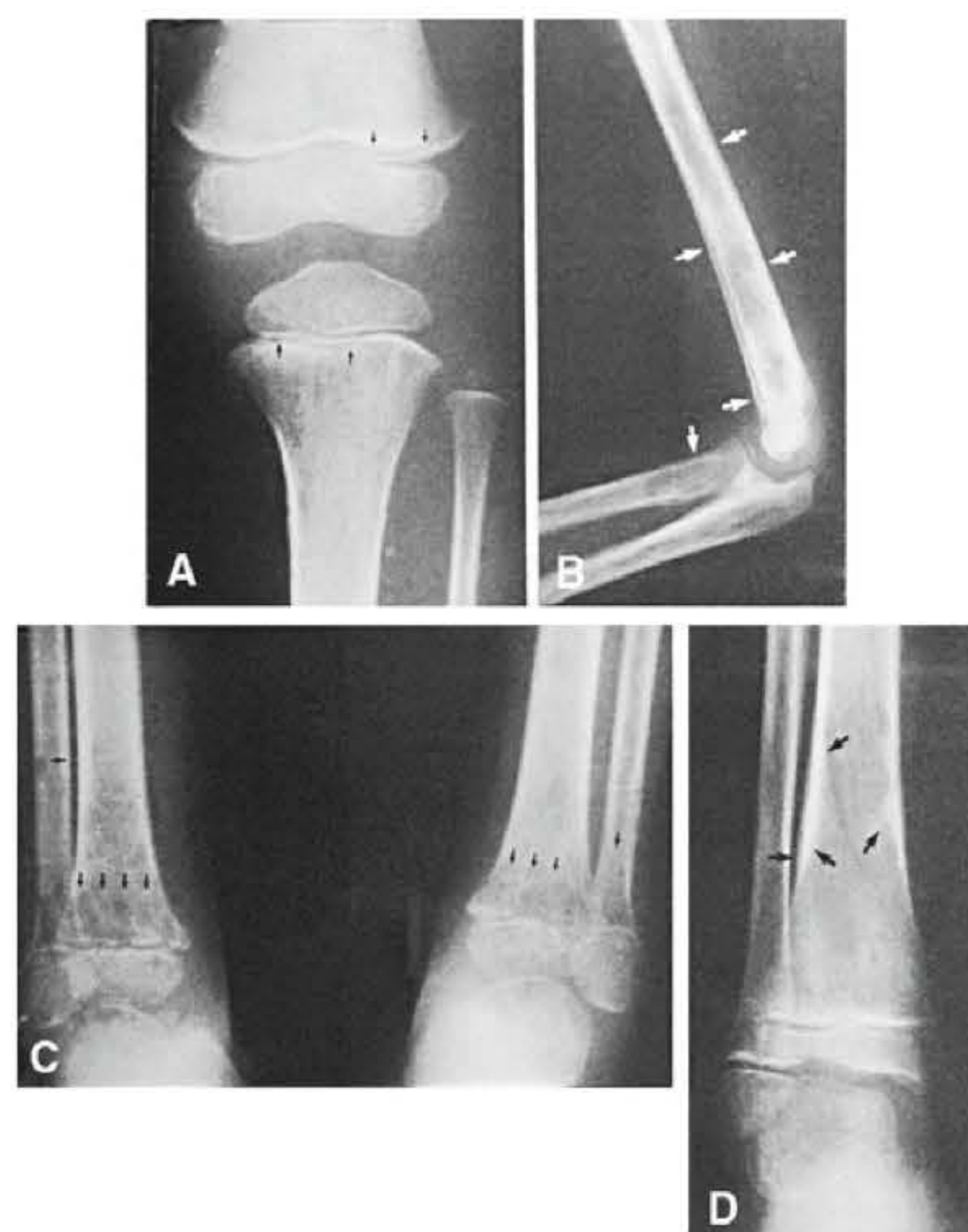
ocorrer em até 25% das crianças quando do diagnóstico inicial e em até 65% das crianças que eventualmente falecem com a doença em atividade.<sup>8</sup> Entretanto, não existe relação direta entre a presença de lesões radiológicas e as manifestações clínicas. Existem crianças com lesões radiológicas evidentes, sem qualquer sintoma osteoarticular, e, inversamente, sintomas intensos sem lesões radiológicas.

Os tipos de lesões ósseas observadas em crianças com leucemia linfoblástica são:<sup>7-9</sup>

- Osteopenia difusa nos casos de longa duração.
- Neoformação óssea subperiosteal.
- Lesões osteolíticas acometendo a cortical e a medular.
- Bandas transversais radiotransparentes localizadas nas metáfises.
- Esclerose cortical.
- Osteonecrose.
- Linhas transversais radiopacas, também localizadas nas metáfises. Estas últimas parecem refletir tão somente os períodos de parada de crescimento durante as fases ativas da doença e são, por isso mesmo, denominadas “linhas de parada do crescimento”, estando presentes em outras doenças infantis de evolução crônica (Figura 37.1).

A pesquisa do fator reumatoide e o teste de aglutinação do látex são negativos, na maioria dos casos, embora possa haver positividade.<sup>10,11</sup>

A Tabela 37.2 ilustra de forma evidente o potencial de confusão entre doenças reumáticas e a leucemia aguda. Todas as 10 crianças dessa casuística haviam sido encaminhadas para



**FIGURA 37.1** Alterações radiológicas na leucemia linfoblástica da criança. Em **A**, Bandas transversais radiotransparentes localizadas nas metáfises do fêmur e da tíbia (setas); **B**, Neoformação óssea subperiosteal (setas); **C**, Lesões osteolíticas metafisárias (setas); **D**, Esclerose cortical e neoformação óssea subperiosteal (setas).

**TABELA 37.2** Manifestações articulares em 10 crianças com “artrite” e leucemia<sup>29</sup>

Idade (anos)	Suspeita*	Articulações envolvidas	Características das articulações	Duração da “artrite” e tipo evolutivo	Febre	Aumento de linfonodos, baço ou fígado	Hematócrito	Contagem leucocitária (n/mm <sup>3</sup> )	Contagem de plaquetas
7	AIJ	Joelhos, tornozelo	Dor, edema e movimento	7 m, crônico	Não	Não	36%	6.300	Normal
11	LES	Ombros, coxofemoral	Dor e movimento	6 m, transitório	Alta	Sim	24%	1.300	Baixa
12	AIJ	Ombros, coxofemoral, sacrílico	Dor e movimento	1 m, transitório	Baixa	Não	24%	3.900	Normal
10	AIJ	Joelho, tornozelo	Dor, edema, movimento, eritema	6 m, crônico	Baixa	Sim	25%	19.300	Normal
8	AIJ	Múltiplas, inclusive dedos	Dor, edema e movimento	4 m, transitório e migratório	Baixa	Sim	43%	2.600	Baixa
10	AIJ	Múltiplas, inclusive dedos	Dor, edema e movimento	4 m, crônico	Baixa	Sim	13,5%	10.300	Baixa
4	FR	Múltiplas, inclusive dedos	Dor, edema, movimento, eritema	1 m, transitório e migratório	Alta	Não	30%	4.800	Normal
3	AIJ	Joelho, tornozelo	Edema e movimento	7 m, crônico	Não	Não	34%	6.200	Normal
6	AIJ	Joelhos, tornozelo	Dor, edema e movimento	1 m, crônico	Baixa	Sim	30%	11.300	Baixa
2	AIJ	Joelhos, tornozelo, pé e cotovelo	Dor, edema, movimento, eritema	1 m, crônico	Alta	Sim	26%	20.600	Normal

\* AIJ: artrite idiopática juvenil; FR: febre reumática; LES: lúpus eritematoso sistêmico.



avaliação reumatológica devido à suspeita de artrite reumatoide (8 casos), lúpus eritematoso ou febre reumática (um caso cada). Em 6 crianças, a duração do quadro articular excedia 3 meses. O teste de aglutinação do látex foi positivo em 2 casos e o fator antinuclear em nenhum. As articulações afetadas e as características do acometimento encontram-se assinaladas na tabela.<sup>11</sup>

A Tabela 37.3 fornece subsídios importantes para a suspeita de leucemia linfoblástica, ilustrando as frequências relativas de algumas manifestações clínicas e laboratoriais quando do diagnóstico inicial da doença. Pode-se notar que não é baixa a porcentagem de crianças com hemograma aparentemente “normal”: a concentração de hemoglobina encontrava-se acima de 10 g/dL em cerca de 20% das crianças, a contagem de plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup> em 25%, e a leucometria global abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> em 40-50% dos casos. Da mesma forma, nota-se que cerca de um terço das crianças pode não ter organomegalia significativa e metade delas não apresenta sinais hemorrágicos. Na maioria das vezes, o exame microscópico do sangue periférico revela a presença de células suspeitas de serem neoplásicas, mas, para isso, o examinador deve ter experiência no diagnóstico de leucemia. Infelizmente, a carência de pessoal treinado em muitos laboratórios

é um grave problema e pode retardar o diagnóstico correto por dias ou semanas.

Por todas essas considerações clínicas, laboratoriais e radiológicas, é imprescindível admitir a hipótese de leucemia linfoblástica, diante de uma criança com suspeita de artrite reumatoide, lúpus sistêmico ou febre reumática. O concurso de hematologista experiente, que examine o sangue periférico em busca de células suspeitas, deve sempre ser solicitado. No caso de paciente com evolução reumatológica atípica ou quando se opta pelo início de corticoterapia em crianças, a realização de mielograma prévio é aconselhável, mesmo que o leucograma não tenha evidenciado a presença de células suspeitas.

O prognóstico das crianças com envolvimento osteoarticular parece não ser diferente do das demais.<sup>5</sup> Quanto à influência prognóstica negativa do uso prolongado de corticoides antes que o diagnóstico correto de leucemia seja estabelecido, existem evidências contraditórias na literatura e na experiência pessoal dos autores, difíceis de ser dirimidas em definitivo: o número de casos em cada instituição, tratados com o mesmo protocolo antileucêmico, é insuficiente para uma conclusão com base estatística sólida.

**TABELA 37.3** Dados clínicos e laboratoriais da leucemia linfoblástica ao diagnóstico\*

Dados clínicos		Dados laboratoriais	
Idade	%	Leucometria inicial	%
<1 ano	3 (3)	<10 mil/mm <sup>3</sup>	51 (42)
Entre 1 e 10 anos	77 (81)	Entre 10 e 50 mil/mm <sup>3</sup>	30 (25)
>10 anos	20 (16)	Entre 50 e 100 mil/mm <sup>3</sup>	9 (17)
<b>Sexo</b>		>100 mil/mm <sup>3</sup>	10 (16)
Masculino	57 (53)	<b>Hemoglobina</b>	
Feminino	43 (47)	<10 g/dL	80
<b>Febre</b>	61	>10 g/dL	20
<b>Hemorragia</b>	48	<b>Contagem de plaquetas</b>	
<b>Dores ósseas</b>	23	< 20 mil/mm <sup>3</sup>	28
<b>Linfadenomegalia</b>		Entre 20 e 100 mil/mm <sup>3</sup>	47
Nenhuma	37	>100 mil/mm <sup>3</sup>	25
Moderada	46	<b>Blastos na medula</b>	
Acentuada (>3 cm)	17	25-64%	25
<b>Hepatomegalia</b>		65-94%	50
Nenhuma	37 (10)	>95%	25
Moderada	44 (75)	<b>Morfologia dos blastos (FAB)</b>	
Acentuada	17 (15)	L1	85 (76)
<b>Esplenomegalia</b>		L2	14 (23)
Nenhuma	43 (10)	L3	1 (1)
Moderada	40 (75)	<b>Imunoglobulinas no sangue</b>	
Acentuada	17 (15)	Normal	82
<b>Massa mediastinal</b>	7	Diminuídas	14
<b>Neuroleucemia</b>	3		

\* 4.455 crianças do Children's Cancer Study Group (Miller et al. Crit Rev Hematol Oncol. 1990; 10:131). Entre parênteses, dados derivados de estudos feitos em Minas Gerais (amostra não homogênea).



## HEMOFILIA

A hemofilia constitui a doença hemorrágica hereditária relacionada ao gênero masculino mais comum da criança. Apresenta frequência estimada de 1 para cada 5.000 recém-nascidos do sexo masculino, e os seus tipos mais comuns, hemofilia A (deficiência da atividade do fator VIII da coagulação) e hemofilia B (deficiência da atividade do fator IX) representam 80-85% e 10-15% dos casos, respectivamente. As manifestações osteomusculoarticulares são quase regra nos pacientes hemofílicos, e mais de 90% deles, em algum momento da vida, apresentam problemas relacionados ao aparelho locomotor, como sangramentos musculares, pseudotumores hemofílicos e, mais frequentemente, hemorragias intra-articulares, chamadas de hemartroses.<sup>12</sup>

A deficiência do fator XI previamente conhecida como hemofilia C, herdada de forma autossômica recessiva, é muito rara e não será abordada neste capítulo, uma vez que não condiciona manifestações osteomusculoarticulares.

Os genes que codificam os fatores VIII e IX da coagulação situam-se na porção terminal do braço longo do cromossomo X e, por isso, a transmissão da doença é ligada ao sexo. Na hemofilia podem ocorrer diferentes defeitos moleculares no DNA. No caso da hemofilia A, o defeito mais comum é a inversão gênica, e, na hemofilia B, a alteração mais comum é a mutação de uma única base do DNA com substituição de aminoácidos na proteína variante (*missense mutation*).<sup>13</sup> Como a frequência de mutações espontâneas é relativamente alta, cerca de 30% dos indivíduos com hemofilia A não têm história familiar da doença. As mulheres só raramente são afetadas, e a explicação mais comum para esse fato é a inativação do cromossomo X normal em alta porcentagem de células (hipótese de Lyon da inativação aleatória do cromossomo X), o que, probabilisticamente, torna pouco frequente o aparecimento de mulheres com nível de fator VIII suficientemente baixo para ser clinicamente significativo.

Em ambas as formas de hemofilia, há deficiência na formação do fator X ativado (também denominado protrombinase), o que resulta em diminuição da formação de fibrina. Embora o início da hemostasia no hemofílico seja normal, em decorrência da fase vasculoplaquetária íntegra, a formação de trombina está prejudicada pela falta de amplificação da reação hemostática que os fatores VIII e IX proporcionam, o que resulta em hemostasia deficiente.

Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes e manifestam-se por hemorragias secundárias a traumas mínimos ou mesmo não aparentes (hemorragias “espontâneas”). Quando a hemorragia ocorre em espaços “fechados”, como a articulação ou o sistema nervoso central, o sangramento cessa por mecanismo de tamponamento; já nos traumas em locais “abertos”, o sangramento pode ser profuso, levando ao quadro de anemia grave e choque hipovolêmico. É comum que ocorra novo sangramento, após período de hemostasia espontânea ou proporcionada por reposição insuficiente do fator deficiente, porque o coágulo que se forma é friável e rompe-se com facilidade.

A gravidade da hemofilia depende do nível residual da atividade plasmática do fator deficiente, considerando-se 100% a atividade de um *pool* de plasmas de indivíduos normais. Ela é

considerada grave quando o nível de atividade é inferior a 1%, moderada quando situa-se entre 1-5%, e leve quando a atividade é superior a 5% e menor que 40%.<sup>14</sup>

O diagnóstico laboratorial da hemofilia começa pelos exames de rastreamento. Caracteristicamente, a contagem de plaquetas e a atividade de protrombina estão normais, estando alterado o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). Na presença de quadro clínico compatível, o prolongamento do TTPa além de 10 segundos em relação ao controle normal testado simultaneamente sugere fortemente a hipótese de hemofilia. Para o diagnóstico definitivo e a caracterização do tipo da hemofilia, é necessário determinar a atividade específica dos fatores VIII e IX, sendo também conveniente testar a existência de inibidores desses fatores, por meio de provas nas quais são misturados plasma normal e plasma do paciente suspeito. Como o TTPa encontra-se prolongado no recém-nascido normal, as formas leves e moderadas sem sangramento clínico perinatal só serão diagnosticadas com segurança após esse período.

As manifestações musculoesqueléticas da hemofilia, dentre elas a hemartrose, além de frequentes, constituem, muitas vezes, os primeiros sinais da doença, juntamente com hematomas cutâneos (locais de vacinação, punção venosa) e sangramentos orais (ruptura do frênulo lingual, irrupção dentária). Geralmente, têm início quando a criança começa a levantar-se e, a seguir, deambular e, por isso, a articulação do tornozelo é a mais frequentemente acometida na criança até 5 anos. Após essa idade, o envolvimento dos joelhos e dos cotovelos passa a ser mais frequente.<sup>1</sup>

Embora várias articulações possam ser sítio de sangramento, não é comum que mais de uma articulação seja acometida em um mesmo momento.

Na criança pequena, as manifestações gerais da hemartrose são vagas (choro, irritabilidade, defesa e limitação do movimento da articulação afetada), o que pode dificultar o diagnóstico e retardar o início do tratamento.

Por outro lado, a criança com capacidade de expressão, adquirida com a idade, e os adolescentes e adultos são capazes de distinguir o início de um episódio agudo e o descrevem como uma sensação de formigamento e de aquecimento no local acometido. A essas manifestações iniciais seguem-se dor e diminuição da amplitude de movimento da articulação afetada, à medida que a cápsula articular vai se distendendo pelo acúmulo de sangue na cavidade articular. No exame físico, a articulação mostra-se edemaciada, quente e dolorosa à palpação, e a limitação de movimentos está sempre evidente.

Fisiopatologicamente, a presença de sangue misturado ao líquido sinovial dentro da articulação age como irritante da membrana sinovial, promovendo alterações não só na própria membrana sinovial, como também na cartilagem articular.<sup>15</sup> Em um processo dinâmico, ocorre infiltração de polimorfonucleares e mononucleares que liberam enzimas proteolíticas, ao mesmo tempo que macrófagos fagocitam o ferro da hemoglobina, levando à produção de substâncias oxidativas tóxicas. Em resposta a esses fatores, a membrana sinovial prolifera, ficando mais espessa e formando vilosidades que se projetam no espaço articular.<sup>16</sup> Essas vilosidades são friáveis e se rompem facilmente ao menor trauma, o que, por sua vez, ocasiona novo ciclo de hemorragia. Dessa forma, se não houver intervenção médica,



o paciente sangra em determinada articulação e, após melhora transitória, volta a sangrar na mesma articulação.<sup>16</sup>

A consequência dos sangramentos repetidos é a progressiva diminuição do espaço articular e dos movimentos articulares, com consequente atrofia dos músculos proximais, facilitando traumas mecânicos que causam novas hemorragias. A inflamação crônica da membrana sinovial (sinovite crônica) pode levar à fibrose e, eventualmente, ao completo desaparecimento das células sinoviais produtoras do líquido lubrificante. No estágio final de evolução, pode ocorrer limitação grave dos movimentos articulares, contraturas em flexão e até a fusão da articulação, caracterizando a artropatia crônica do hemofílico.<sup>17,18</sup>

A suspeita clínica de hemofilia em criança com manifestações sugestivas de hemartrose é essencial para que se evite o risco de propedêutica invasiva (punção da articulação) sem a reposição prévia do fator de risco de sangramento subsequente e para que seja instituído precocemente o tratamento específico, prevenindo-se a artropatia crônica.

Dessa forma, a história natural das lesões musculoesqueléticas associadas à hemofilia pode e deve ser alterada pela intervenção adequada da equipe que atende o paciente. Em nosso país, o Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias, por meio do Comitê Nacional de Hemofilia (médicos especialistas no tratamento de pacientes hemofílicos e representantes da comunidade), no intuito de reduzir a probabilidade de sequelas dessas lesões, propõe um protocolo para a abordagem de pacientes com hemartrose. Preconiza-se a reposição do fator deficiente na vigência do sangramento (tratamento sob demanda) e no período pós-sangramento (tratamento profilático).<sup>19</sup>

O tratamento sob demanda é indicado na fase aguda da hemartrose ou de qualquer outro evento. A reposição do fator deficiente deve ser iniciada logo que a criança perceba os primeiros sinais do sangramento e deve ser repetida diariamente até que os sinais e sintomas hemorrágicos cessem. Medidas suportivas, como a aplicação de gelo local e colocação de talas podem ajudar, mas não devem ser indicadas como tratamento único, na esperança de não ser necessária a infusão do fator específico. A aspiração da articulação afetada pode ser útil nos episódios de grande vulto, quando a dor for intensa e o volume da articulação for considerável.

A profilaxia primária é utilizada em países desenvolvidos desde a década de 1960, mas ainda não existe consenso na literatura quanto ao melhor esquema a ser indicado. No Brasil, o Ministério da Saúde propôs protocolo utilizando doses escalonadas do fator deficiente para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica, reduzir outros sangramentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>20,21</sup>

O tratamento profilático é subdividido em duas modalidades: (1) a profilaxia primária, que se refere ao tratamento de reposição, administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo, iniciado antes ou após a ocorrência da primeira hemartrose, e antes dos 2 anos de idade, por período superior a 45 semanas por ano; (2) a profilaxia secundária que pode ser de longo prazo ou curto prazo. A primeira modalidade se refere ao tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta (>45 semanas por ano), iniciado após duas ou mais hemartroses ou após os 2 anos de idade. A profilaxia de curto prazo, por sua vez, se refere ao tratamento de reposição

administrado de maneira intermitente por tempo determinado, em geral para tratamento de pacientes com história de sangramentos frequentes.<sup>21-23</sup>

Na tentativa de diminuir o risco de sequelas tardias, em casos selecionados, pode ser útil a sinovectomia por artroscopia após a fase aguda da hemartrose. Alternativamente, pode-se indicar a sinoviortese induzida por agentes como a rifampicina ou por elementos radioativos, como <sup>198</sup>Au, <sup>32</sup>P etc.<sup>1,2</sup>

Diferentemente das hemartroses, os hematomas musculares em hemofílicos são de diagnóstico mais difícil, pois geralmente ocorrem mais profundamente, no seio de grandes grupos musculares. O paciente experimenta vaga sensação de dor, ao movimentar o membro afetado. Embora seja difícil palpar a massa hemorrágica, é possível constatar aumento de circunferência na musculatura afetada, em relação ao grupo homônimo contralateral. Semelhantemente à conduta na hemartrose, na abordagem terapêutica dos casos de hematomas musculares é importante a reposição do fator deficiente, a fim de estancar a hemorragia, restaurar a amplitude dos movimentos e prevenir contraturas musculares secundárias à fibrose.<sup>19</sup>

A hemorragia do músculo ílio-psoas requer cuidado especial, pois grande quantidade de sangue pode ser perdida, levando a choque hipovolêmico. O paciente geralmente se queixa de desconforto abdominal baixo e apresenta deambulação típica, caracterizada por flexão e rotação interna dos quadris. Ao exame físico, o paciente encontra-se impossibilitado de estender a articulação coxofemoral, sendo praticamente normal a rotação interna e a externa. O quadro clínico pode ser confundido com apendicite aguda e, na eventualidade da indicação de laparotomia de urgência, se não houver pronta reposição do fator deficiente o paciente pode evoluir com quadro hemorrágico catastrófico. O diagnóstico do sangramento é feito por meio de ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética e é essencial a sua identificação porque, nesses casos, a reposição do fator deficiente deve ser mantida até a completa resolução da hemorragia, verificada por exames de imagem. Com essa conduta, evitam-se as sequelas de pseudotumor e da compressão de nervos importantes que transitam nessa área.<sup>23</sup>

O tratamento ideal do hemofílico envolve ainda a participação de outros profissionais, como enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, odontologistas, terapeutas ocupacionais, além de hematologistas, fisiatras, fisioterapeutas e ortopedistas. A presença de infectologistas torna-se igualmente obrigatória para os hemofílicos que se tornarem portadores de hepatites crônicas, da síndrome de imunodeficiência adquirida, de infecção pelos vírus HTLV I/II etc.<sup>19</sup>

O uso exclusivo de concentrados de fator VIII e IX, em substituição ao crioconcentrado e plasma, diminuiu drasticamente a incidência de doenças transmitidas por transfusão. O uso de fatores obtidos por engenharia genética (produtos "recombinantes") ou por múltiplas etapas de purificação do plasma de doadores é atualmente obrigatório em todo o território nacional.

A quantidade do fator deficiente a ser repostado vai depender da gravidade do episódio hemorrágico, requerendo experiência do médico assistente. Apenas para fornecer uma ideia geral, episódios leves a moderados em pacientes com hemofilia A são tratados com 20 unidades/kg de fator VIII, de forma a alcançar



níveis plasmáticos de 30-40 U/dL. Para o hemofílico B, a dose necessária para se atingir efeito hemostático similar é de cerca de 20-30 unidades/kg. Para episódios que ameacem a vida do paciente, o objetivo inicial é atingir prontamente o nível de 100 U/dL, mantendo-se o nível entre 50-100 U/dL por vários dias. Para cada tipo de sangramento grave, dependendo do local acometido, são calculadas as doses de reposição do fator deficiente (VIII ou IX) e a duração do tratamento.<sup>19</sup>

## DOENÇA FALCIFORME

A doença falciforme é um conjunto de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença da hemoglobina anormal S. São três as hemoglobinopatias mais importantes: SS (anemia falciforme), SC e Sb-talassemia (com as variantes S $\beta^0$  e S $\beta^+$ ). A variante AS ("traço S") não faz parte da síndrome porque nesses casos não existe anemia hemolítica nem se observam as crises características da síndrome.

Todas as manifestações clínicas da doença falciforme decorrem, em última instância, da presença da hemoglobina S. Tanto a hemoglobina A, normal, como a S são constituídas por um núcleo pirrólico contendo ferro, cercado por tetrâmero proteico formado por duas cadeias  $\alpha$ , codificadas por genes situados no cromossomo 16, e duas cadeias  $\beta$ , codificadas por gene situado no cromossomo 11.

A hemoglobina S difere da hemoglobina A por possuir, na sexta posição da cadeia  $\beta$ , o aminoácido valina no lugar do ácido glutâmico (Hb S =  $\beta$  6Glu→Val). A hemoglobina C, por sua vez, é também resultante de defeito genético pontual que substitui o aminoácido ácido glutâmico por lisina (Hb =  $\beta$  6Glu→Lis). A doença S $\beta$ -talassemia é resultado da herança de um cromossomo 11 com o gene anormal da hemoglobina S e do alelo com um defeito quantitativo na síntese da cadeia  $\beta$ . A produção de cadeias  $\beta$  pelo gene talassêmico pode estar total ou parcialmente abolida, dando origem às variantes S $\beta^0$  e S $\beta^+$ , respectivamente. Nesta última, portanto, as hemácias ainda possuem, além da hemoglobina S, uma porcentagem variável de hemoglobina A. Em todas as formas de doença falciforme, existe elevação da hemoglobina fetal F, formada por duas cadeias  $\alpha$  e duas cadeias  $\gamma$ , estas igualmente sintetizadas por genes situados no cromossomo 11.

O gene da hemoglobina S é mutante, com alta prevalência em várias regiões da África, coincidindo com aquelas que apresentam taxas elevadas de malária. Historicamente, parece ter exercido papel protetor em relação às formas graves de malária *falciparum*, constituindo, portanto, fator positivo para a seleção natural. Chegou ao Brasil trazido pelos escravos africanos. Embora não esteja atualmente disponível a frequência precisa do gene S na população brasileira, a doença falciforme é a anemia hemolítica mais comum de nosso meio. No estado de Minas Gerais, a triagem neonatal realizada pelo Núcleo de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, que abrange cerca de 95% dos recém-nascidos de Minas Gerais (em torno de 21 mil por mês), a frequência da doença falciforme, nas suas três variantes já citadas, é de um caso para cada 1.400 bebês, sendo de 1:30 (3,3%) a frequência de heterozigotos AS.<sup>24</sup> No ambulatório de hemoglobinopatias da Fundação Hemominas de

Belo Horizonte, encontram-se atualmente cadastrados cerca de 6 mil pacientes.

A hipótese clínica de doença falciforme não deve ser descartada em crianças brasileiras de cor branca com sintomatologia sugestiva, porque a miscigenação ocorrida no país é intensa. Por outro lado, a ascendência negra e um teste de falcização positivo não são suficientes para o diagnóstico de anemia falciforme em paciente com sintomas vagos. Devido à alta prevalência do gene S na população brasileira, é frequente o traço falciforme revelado pela eletroforese de hemoglobina (padrão AS). Como dito anteriormente, em circunstâncias habituais, o indivíduo AS não apresenta sintomas atribuíveis à presença de cerca de 40% de hemoglobina S nas suas hemácias. A origem de sintomas como palidez, icterícia, dor osteoarticular etc. deve, nesses casos, ser buscada em outras doenças e não simplesmente vinculada ao achado fortuito do padrão AS na eletroforese de hemoglobina.

As manifestações clínicas da doença falciforme decorrem da polimerização da hemoglobina S em condições de baixa oxigenação, fenômeno acompanhado de diminuição da deformabilidade da membrana das hemácias, as quais adotam a forma característica de foice. Essas hemácias tendem a aderir ao endotélio vascular, obstruindo os pequenos vasos.

O curso clínico da doença é pontuado por fenômenos agudos, chamados crises, mais intensas na anemia falciforme, inseridos em intervalos, mais ou menos prolongados, nos quais evidenciam-se tão somente os sintomas e sinais decorrentes da hemólise crônica (palidez, icterícia, esplenomegalia, elevação da contagem reticulocitária e hiperplasia da série vermelha na medula óssea). A esses sintomas "crônicos" associam-se ou não sequelas de fenômenos agudos prévios em diversos órgãos.

As crises são chamadas de vaso-oclusivas quando decorrem da obstrução do fluxo sanguíneo nos ossos e articulações (crise dolorosa e necrose asséptica de osso), em órgãos abdominais (crise abdominal), no sistema nervoso central (acidente vascular cerebral), no pulmão (síndrome torácica aguda), no pênis (priapismo) etc.

A crise de sequestração esplênica ocorre em crianças com menos de 5 anos de idade e caracteriza-se pelo súbito aumento da palidez, acompanhado de sinais de hipovolemia e aumento do tamanho do baço. A crise aplástica caracteriza-se pela diminuição dos níveis de hemoglobina, em consequência da interrupção súbita do mecanismo compensatório de hiperplasia eritrocítica da medula óssea por infecções virais, principalmente pelo eritrovírus.

Os pacientes com doença falciforme, em especial os lactentes e pré-escolares, têm incidência muito aumentada de infecções bacterianas. As septicemias por *Streptococcus pneumoniae* parecem ser 400 vezes mais frequentes nas crianças com drepanocitose, enquanto as causadas por *Haemophilus influenzae* são 2-4 vezes mais comuns que nas crianças saudáveis. O aumento da incidência e da gravidade das infecções está relacionado a defeitos nas funções esplênica e leucocitária, e na ação de fatores humorais inespecíficos.

As manifestações osteoarticulares da drepanocitose podem ser de diferentes tipos. A mais comum é a crise dolorosa óssea, que decorre da isquemia ou necrose da medula óssea, acometendo, em geral, mais de um local simultaneamente. A dor pode ser leve ou excruciante, em desproporção com os achados do exame



físico. No lactente, ela pode associar-se a edema e eritema das mãos e/ou dos pés, configurando a denominada síndrome mão-pé. Na coorte seguida desde o nascimento por pesquisadores jamaicanos,<sup>25</sup> a síndrome mão-pé foi o sintoma inicial em 50% dos pacientes com idade inferior a 2 anos.

Em estudo prospectivo da história natural de 3.578 pacientes, de todas as idades, portadores de anemia falciforme, autores americanos<sup>26</sup> encontraram frequência média de 0,8 e 1,0 episódio de dor óssea por 100 pacientes/ano na doença SS e na S- $\beta^0$  talassemia, respectivamente, enquanto nas formas SC e S $\beta^+$  a frequência foi de 0,4 por 100 pacientes/ano. Na experiência dos autores, a frequência de crises dolorosas chega à mediana de dois episódios por mês, com variação de 0-19 episódios.<sup>27</sup> Ela é bem mais elevada do que a relatada pelos autores americanos porque foi obtida a partir de questionários semanais preenchidos no domicílio, em vez do registro de atendimentos em serviços hospitalares de emergência. Embora os genótipos SC e S $\beta^+$  talassemia tenham, em média, frequência menos elevada de crises dolorosas, foram observados vários pacientes com episódios repetidos e intensos, indistinguíveis de pacientes com os genótipos mais “desfavoráveis”. Altas frequências de episódios dolorosos associam-se a valores mais elevados de hematócrito e a níveis mais baixos de hemoglobina F. A importância do primeiro fator é explicável pela influência desfavorável do hematócrito mais alto sobre a viscosidade sanguínea, mantendo-se inalterados outros fatores. A concentração mais alta de hemoglobina F dentro das hemácias constitui, por sua vez, fator inibidor da polimerização da hemoglobina S, fato que explica, igualmente, por que apenas 6% das crianças jamaicanas, seguidas desde o nascimento, apresentaram sintomas da doença antes dos 6 meses de idade, já que nessa fase da vida o nível de hemoglobina F ainda se encontra fisiologicamente elevado.<sup>28</sup>

O acometimento articular isolado é raro, sendo muito mais comum a lesão óssea concomitante, ficando difícil distinguir se a dor e os fenômenos inflamatórios próximos a uma articulação são devidos a lesão metafisária ou a lesão propriamente articular. A existência de artropatia drepanocítica aguda já foi demonstrada em relatos da literatura: punção e biópsia de membrana sinovial em cinco pacientes revelaram trombose microvascular e efusão de líquido “não inflamatório”.<sup>29</sup>

Outra lesão possível é o infarto agudo do córtex ósseo, em contraposição ao infarto da medula óssea, que é a base fisiopatológica dos fenômenos dolorosos já descritos, bem mais comuns. São atingidas mais frequentemente as porções distais do úmero, vindo a seguir a tíbia em todos os segmentos e as porções distais da fíbula e do fêmur.<sup>28</sup> Dor e edema proeminente estão sempre presentes; limitação dos movimentos articulares e calor local são observados em cerca de dois terços dos pacientes; o rubor local é menos comum. A febre geralmente está ausente ou é de intensidade baixa, e a criança não parece gravemente enferma. A velocidade de hemossedimentação é variável, e na maioria dos casos não se observa contagem leucocitária elevada, acima da habitualmente observada no paciente fora de crise. A radiografia simples e outros métodos de imagem mais sofisticados, inclusive os que se utilizam de radioisótopos, não são capazes de distinguir o infarto ósseo de uma osteomielite bacteriana, situação clínica que exige conduta diversa do tratamento meramente suportivo requerido pelo infarto ósseo. A existência de defeitos

corticais, de coleções líquidas nos tecidos moles adjacentes e de incremento da imagem da medula óssea, observáveis pela ressonância magnética, sugere infecção bacteriana.<sup>30</sup>

Embora o Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias permita que a maioria dos pacientes com doença falciforme seja diagnosticada antes das manifestações da mesma, em pacientes com evolução atípica de provável doença reumatológica, sem resposta terapêutica satisfatória, impõe-se a realização de eletroforese de hemoglobina para eventual diagnóstico de hemoglobinopatias. É importante ressaltar que, nas formas duplo-heterozigotas da doença falciforme (SC, S $\beta^+$ ), o hemograma pode apresentar-se dentro da normalidade para a faixa etária do paciente e a ocorrência de sintomas recorrentes de dor óssea sem a constatação de anemia pode sugerir, equivocadamente, o diagnóstico de doença reumatológica.

O tratamento das manifestações osteoarticulares agudas é sintomático. Resumidamente, o paciente deve receber analgesia de acordo com a intensidade da dor, avaliada por escalas apropriadas para sua idade e escolaridade, e hidratação oral ou venosa se a via oral estiver prejudicada, para suprir suas necessidades basais e corrigir déficits quando presentes.

Na analgesia de episódios dolorosos leves pode ser usado a dipirona, o acetaminofeno e algum anti-inflamatório não hormonal (ibuprofeno ou cetoprofeno) disponível para uso pediátrico; nos episódios moderados, a associação de acetaminofeno com codeína e/ou anti-inflamatório não hormonal é opção terapêutica interessante para o cuidado ambulatorial. Para episódios dolorosos moderados sem resposta à analgesia inicial e naqueles graves, o uso de morfina, em ambiente hospitalar, é plenamente justificável, não se devendo, de forma alguma, deixar o paciente com dor lancinante, por temor de causar dependência dos opiáceos.

Os pacientes com doença falciforme, conforme já referido, têm mais tendência a infecções bacterianas, inclusive a osteomielite. Além de mais frequente que nas crianças saudáveis, a osteomielite no paciente drepanocítico apresenta padrão etiológico diferente do observado em pacientes sem hemoglobinopatia. Há predominância de salmonelas na maioria dos estudos, mas alguns trabalhos encontraram como agente etiológico predominante o habitual estafilococo.<sup>31,32</sup> Outra diferença em relação à osteomielite habitual é o acometimento simultâneo de vários ossos, às vezes de forma simétrica, além da maior frequência de infecção dos pequenos ossos da mão e do pé, no paciente drepanocítico.

O diagnóstico diferencial com infarto ósseo é difícil, devendo-se levar em conta que a frequência da osteomielite é muitas vezes menor (cerca de 50 vezes) que a de episódios de infarto ósseo.<sup>28</sup> Em caso de dúvida, somente a hemocultura positiva ou o isolamento de germes a partir de punção óssea pode dar o diagnóstico correto. O tratamento, até o isolamento da bactéria causadora, deve cobrir os dois agentes mais comuns, já citados.

As outras alterações ósseas que podem ser observadas na doença falciforme referem-se a lesões crônicas devidas à expansão da cavidade medular e aos infartos ósseos sucessivos.

A expansão da cavidade medular pode ser constatada pelo aumento do espaço diploico dos ossos cranianos vistos à radiografia simples e nas deformações da maxila, causando problemas ortodônticos e estéticos. Infartos ósseos repetidos nas vértebras podem ocasionar o aparecimento de característica imagem



radiológica de corpos vertebrais achatados, com deformidade biconcava (“vértebras em boca de peixe”).

Nos adolescentes e adultos, os infartos sucessivos podem levar a quadro de necrose asséptica da cabeça do fêmur, complicação dolorosa que limita, de forma importante, a atividade do paciente. Embora seja possível o tratamento baseado em repouso estrito, a plástica de quadril torna-se muitas vezes necessária. Técnicas modernas de infiltração da cabeça do fêmur com células-tronco totipotentes estão sendo introduzidas, aparentemente com grande sucesso nas fases iniciais das lesões, quando a deformidade óssea ainda é leve a moderada.<sup>33</sup>

O tempo de sobrevida dos pacientes com doença falciforme tem melhorado nos últimos anos, pelo menos nos países desenvolvidos. Cerca de 85% dos pacientes com doença SS podem atingir os 20 anos de vida, e a probabilidade de chegarem aos 50 anos é calculada em torno de 50%.<sup>31</sup> Em estudo publicado em 2010, de 1.383 crianças diagnosticadas entre 1998 e 2005 pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, houve 78 óbitos, sendo a maioria causada por infecções e sequestro esplênico agudo. Foram constatadas deficiências graves do atendimento público a essas crianças, como demora inaceitável no atendimento, desconhecimento médico das manifestações clínicas da doença, transporte inadequado de pacientes em estado grave, entre outras.<sup>24</sup>

As perspectivas futuras de tratamento, além de medidas suportivas e anti-infecciosas, residem em drogas que interferem na falcização das hemácias, dentre as quais destaca-se a hidroxiureia. Estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos demonstrou de forma inequívoca a utilidade dessa droga em adultos.<sup>34</sup> Em crianças, o medicamento provou-se igualmente eficaz.<sup>35</sup> Embora sendo droga antineoplásica, a hidroxiureia não aumentou a frequência de mutagênese nos 8 anos de duração do estudo, mas seguimento clínico mais longo é desejável.

O transplante medular alogênico é opção radical, porém curativa, para muitos casos graves. Publicação pioneira relata probabilidade de sobrevida livre da doença de 85% em 67 crianças transplantadas, com 5 anos de seguimento.<sup>36</sup> O desenvolvimento de técnicas de transfecção gênica, com o intuito de dotar o paciente falcêmico de um gene normal para a hemoglobina A, encontra-se ainda em fase preliminar de estudos de laboratório.

## PÚRPURA VASCULAR (HENOCH-SCHÖNLEIN)

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) constitui a vasculite mais comum em crianças. Em contraste com outras formas de vasculite, ela é autolimitada na grande maioria dos casos.

Ocorre com mais frequência em crianças entre 2-10 anos de idade, havendo predominância do sexo masculino sobre o feminino (2:1), com frequência menos elevada em crianças negras. Sua incidência anual na faixa pediátrica gira em torno de 14-18 casos por 100.000 crianças, podendo chegar a 22 casos por 100 mil crianças. O acometimento de adultos não é infrequente, podendo atingir até 30% do total de algumas casuísticas aparentemente não selecionadas.<sup>37-40</sup>

Na criança, predomina a forma primária, enquanto no adulto é geralmente secundária a outros processos mórbitos. A

evolução para insuficiência renal crônica é mais frequente nos adultos (28% *versus* 18%).<sup>41</sup>

Exantema purpúrico e febre constituem, em geral, as manifestações iniciais. O exantema está presente em praticamente 100% dos pacientes e localiza-se de preferência nas extremidades dos membros e na região glútea, tendo caráter geralmente simétrico. Em cerca de 85% dos casos, a lesão cutânea, além de hemorrágica, apresenta-se com base infiltrada, sendo portanto palpável. A característica de “púrpura palpável” confere a esse sinal sensibilidade diagnóstica de 88% (75 casos com púrpura palpável em 85 pacientes portadores da doença, sendo 60 com menos de 20 anos de idade) e especificidade de 80% em relação a outras vasculites (722 controles).<sup>39</sup>

O acometimento articular pode estar presente em 60-91% das crianças e acompanha o exantema, podendo, entretanto, anteceder-lo em cerca de 15% dos pacientes ou aparecer posteriormente. É monoarticular ou oligoarticular, sendo mais comum no joelho, tornozelo ou cotovelo. O quadro articular é sempre transitório, evoluindo com resolução completa em alguns dias, sem deixar sequelas, embora possa recorrer. A dor é geralmente mais forte que a evidência de sinovite ao exame físico. A efusão articular não é hemorrágica, sendo rica em leucócitos. Na casuística já citada, a sensibilidade do sinal de sinovite monoarticular ou oligoarticular foi de 50% e a especificidade de 83%.<sup>38,40,42,43</sup>

A dor abdominal, como sintoma clínico, apresentou sensibilidade de 52% e especificidade de 92%. Evidência de hemorragia gastrointestinal ocorre em cerca de dois terços dos pacientes e, em metade dos casos, é macroscópica. Embora sejam raras, complicações que exigem cirurgia, como a intussuscepção, devem ser lembradas e prontamente atendidas.<sup>40</sup>

Proteinúria e hematúria podem estar presentes em cerca da metade dos pacientes. Sob o ponto de vista histopatológico, as lesões renais vão desde glomerulonefrite focal leve até a forma proliferativa e a necrosante. A hematúria macroscópica foi encontrada em 18% da casuística de Mills, sendo calculada sensibilidade de 55% para qualquer grau de hematúria e especificidade de 60% em relação a outras vasculites.<sup>40</sup>

Cerca de um quarto das crianças persiste com alterações do sedimento urinário por períodos variáveis de tempo, não se tendo ainda conclusão definitiva sobre o real significado desse achado. Calcula-se, entretanto, que menos de 2% do total de crianças com púrpura vascular desenvolvem complicações renais tardias; nos adultos, essa proporção parece ser maior.<sup>44</sup>

Manifestações menos frequentes incluem orquite (cerca de 10% dos meninos) e distúrbios neurológicos. Em estudo prospectivo, 12 de 26 crianças apresentavam alterações no eletroencefalograma, sem repercussão clínica relevante, exceto pela presença de cefaleia e distúrbios de conduta em 8 delas.<sup>45</sup>

A lesão histopatológica da púrpura vascular é caracterizada por vasculite leucocitoclástica de arteríolas e vênulas. Polimorfonucleares são encontrados nas paredes desses vasos, bem como circundando-os ou no tecido conjuntivo extravascular. A imunofluorescência revela a presença de imunocomplexos contendo IgA nas paredes vasculares ou nos glomérulos renais. A sensibilidade dos achados histológicos foi de 73% em 37 pacientes estudados, e a especificidade foi de 75%, tomando como base 430 pacientes com outros tipos de vasculites.<sup>40,46</sup>



Em 2005, a European League against Rheumatism (EULAR) e a Paediatric Rheumatology European Society (PRES) desenvolveram em conjunto consenso sobre os critérios diagnósticos para a púrpura de Henoch-Schönlein em crianças, o qual foi validado pela Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO).<sup>47,48</sup>

Os critérios obrigatórios estabelecidos incluem a presença de púrpura (geralmente palpável e em grupos) ou petéquias, com predominância nos membros inferiores, e ausência de trombocitopenia ou coagulopatia.

Esses critérios devem ser acompanhados de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: dor abdominal (aguda e geralmente difusa), artrite ou artralgia de início agudo, envolvimento renal (hematúria ou proteinúria), vasculite leucocitoclástica ou glomerulonefrite proliferativa com depósito predominante de IgA.

O diagnóstico da púrpura de Henoch-Schönlein em crianças é clínico, e a realização de biópsia deve ser considerada apenas em casos atípicos ou ambíguos.

O diagnóstico diferencial da PHS deve levar em conta a classificação das vasculites cutâneas em geral.<sup>49</sup> No grupo de vasculites primárias incluem-se a PHS, a vasculite por hipersensibilidade e a crioglobulinemia essencial mista. No grupo de vasculites cutâneas como manifestação de vasculites sistêmicas necrosantes, citam-se, entre outras, a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Strauss. Entre as vasculites secundárias, são incluídas as collagenoses (incluindo as doenças reumáticas), endocardite e síndromes paraneoplásicas, entre outras. Na criança, predominam as vasculites primárias, especialmente a PHS. De 131 crianças não selecionadas, 116 exibiam PHS e 14 vasculite por hipersensibilidade. Apenas uma apresentava vasculite secundária. Em contraste, de 172 adultos, 120 apresentavam vasculite primária (39 PHS, 70 por hipersensibilidade e 11 crioglobulinemia); em 23, a vasculite cutânea constituía manifestação de vasculite sistêmica (poliarterite nodosa em 17) e, em 29, a vasculite era secundária a outros processos (20 associadas a collagenoses). A partir desses dados sugere-se que os métodos propedêuticos laboratoriais nas crianças com suspeita de PHS devem ser simplificados, sendo suficientes o exame clínico e testes para avaliar a função renal. Nos adultos, entretanto, a propedêutica deve ser mais extensa, principalmente quando o quadro clínico sugerir a presença de doença sistêmica.

Em geral, a púrpura de Henoch-Schönlein é doença aguda e autolimitada, como referido anteriormente. Por isso, o tratamento é, essencialmente, sintomático. Cuidado deve ser tomado para a indicação de laparotomia exploradora porque, na maioria das vezes, o acometimento abdominal requer tão somente observação clínica. O uso de corticosteroides pode ser necessário no caso de dor articular intensa ou no acometimento grave do sistema gastrointestinal ou nervoso.<sup>38</sup> Em um terço das crianças ocorre uma ou mais recidivas.<sup>46</sup> A grande questão terapêutica, ainda controversa, é a indicação dos corticoides para evitar a maior frequência ou a gravidade da lesão renal definitiva. Esse assunto foge ao objetivo do presente capítulo. Revisões interessantes sobre essa questão e sobre as vasculites na criança, em geral, podem ser encontradas nas referências 38 e 50.

**TABELA 37.4** Manifestações reumáticas no mieloma múltiplo e nos linfomas<sup>1</sup>

Mieloma múltiplo	Linfoma
Dor óssea (lesões líticas, fraturas patológicas)	Dor óssea (fraturas patológicas)
Artrite (inflamatória, raramente amiloide)	Artrite (tipo reumatoide)
Artrite séptica (bactérias encapsuladas)	Artrite séptica ( <i>Salmonella</i> spp.)
Gota (hiperuricemia secundária)	Gota (hiperuricemia pós-quimioterapia)
Vasculite cutânea leucocitoclástica	Osteoartropatia (rara)
Crioglobulinemia (tipos I ou II)	Polimialgia reumática (paraneoplásica)
Síndrome POEMS (osteoesclerose, sem dor)	Vasculite (paraneoplásica)

## MISCELÂNEA

Doenças linfoproliferativas crônicas podem manifestar-se ou ser associadas com sintomas osteoarticulares (Tabela 37.4).

O mieloma múltiplo (MM) é neoplasia de células B e representa 1% de todas as neoplasias malignas dos adultos, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum nessa faixa etária. A doença é caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, os quais produzem e secretam uma imunoglobulina monoclonal ou fragmento dela, chamada proteína M.<sup>51</sup> As consequências fisiopatológicas da doença incluem destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções.<sup>1</sup> Dor na coluna toracolombar pode ser a primeira manifestação do MM e, sempre que estiver associada a anemia, hipercalcemia e emagrecimento, indica a pesquisa da doença.<sup>52</sup> Em cerca de 2% dos casos de mieloma, as lesões ósseas, em vez de líticas e dolorosas, são escleróticas e não se associam com dor, constituindo parte da síndrome POEMS, que inclui, além da gamopatia monoclonal (M), polineuropatia (P), hepatoesplenomegalia (O, de organomegalia) e alterações da pele (S de *skin*), que se torna rígida e hiperpigmentada, sugerindo quadro de esclerodermia.<sup>1,2</sup> O fenômeno de Raynaud também pode estar presente.<sup>53</sup>

Nos linfomas têm sido descrito acometimento do sistema osteoarticular em 20-30% das crianças e em 10-20% dos adultos com o subtipo não Hodgkin e em cerca de 25% dos casos de linfoma de Hodgkin, considerando-se todas as faixas etárias.<sup>54</sup> Diferentemente das leucemias, o envolvimento articular é raro e parece ser mais frequente no linfoma não Hodgkin. Pode determinar atraso no diagnóstico e no tratamento específico da neoplasia.<sup>55</sup> Embora os fenômenos reumáticos sejam raros nos linfomas, os pacientes podem apresentar vasculites (leucocitoclásticas, poliarterite nodosa, eritema nodoso, síndrome de Churg-Strauss e síndrome de Behçet), síndrome de Sjögren e síndrome lúpul-like (polisserosite, fenômeno de Reynaud e pesquisa de anticorpos antinucleares positiva), precedendo o diagnóstico em meses ou anos.<sup>56,57</sup>



Inversamente, não é incomum o diagnóstico de linfoma durante o seguimento de pacientes com doença reumatológica estabelecida, como na síndrome de Sjögren. A evolução para linfoma ocorre em processo no qual a policlonalidade das imunoglobulinas é substituída por monoclonalidade, seguida pela translocação do oncogene *bcl2* para o *locus* da cadeia pesada no cromossomo 14. A pesquisa seriada de paraproteínas, imunoglobulinas anormais sintetizadas por células atípicas do sistema fagocitário mononuclear, pode ajudar na avaliação do risco de evolução para linfoma nesses pacientes.<sup>58</sup>

A ocorrência de eritema nodoso com duração superior a 6-12 meses, com resposta insuficiente ao tratamento convencional, recaídas frequentes ou resistência ao tratamento sugere linfoma inaparente e indica investigação detalhada.<sup>57</sup>

As leucemias crônicas, bem menos frequentemente que as agudas, podem cursar com manifestações osteoarticulares. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico do envolvimento articular nessas doenças deva-se mais a reação imunomediada que à infiltração sinovial. Além da artrite, quadros de polimialgia reumática têm sido descritos, especialmente em pacientes com leucemia linfocítica crônica.<sup>59</sup>

Também as síndromes mielodisplásicas podem acompanhar-se de manifestações reumáticas. Em cerca de 10% dos pacientes podem ser observadas artrite inflamatória soronegativa, vasculite cutânea, polimialgia reumática, policondrite recidivante, artrite reumatoide ou síndrome de Sjögren.<sup>57-60</sup>

Na polimialgia reumática associada às síndromes mielodisplásica e mieloproliferativa crônica, Naschitz identificou as seguintes manifestações clínicas atípicas associadas: idade inferior a 50 anos, envolvimento de apenas um sítio típico, envolvimento assimétrico de sítios típicos, dor articular associada, velocidade de hemossedimentação inferior a 40 mm/h ou superior a 100 mm/h, resposta precária ou incompleta a baixas doses de corticosteroides e sintomas com longa duração.<sup>58,61</sup>

A síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) também pode cursar com manifestações reumatológicas. A ALPS é de ordem autossômica dominante rara, com penetrância variável, caracterizada por apoptose linfocitária anormal, linfoproliferação não maligna, citopenia, linfadenopatia e/ou hepatoesplenomegalia, com duração superior a 6 meses. Há risco aumentado de desenvolvimento de linfoma e leucemias. É comum a ocorrência de fenômenos autoimunes, como anemia hemolítica, plaquetopenia e neutropenia. O paciente pode, ainda, apresentar nefrite, hepatite, artrite, uveíte, síndrome de Guillain-Barré, doença inflamatória intestinal, paniculite, infiltrados pulmonares e vasculites, também de origem autoimune. Muitos pacientes apresentam exantema recorrente, incluindo urticária e vasculite inespecífica. Os anticorpos anticardiolipina e o fator reumatoide são frequentemente positivos.<sup>62</sup>

A hemoglobinúria paroxística noturna pode ocasionar dor musculoesquelética, provocada por episódios de hemólise intravascular ou de trombose a que estão sujeitos os pacientes. A doença pode evoluir para quadro de anemia aplástica ou de leucemia.<sup>63</sup>

Na doença de Gaucher, causada pela deficiência congênita da enzima lisossomal  $\beta$ -glicosidase, podem ocorrer episódios agudos de infarto ósseo, bem como quadro de necrose asséptica da cabeça do fêmur em adolescentes e adultos. O mecanismo

proposto é a oclusão de pequenos vasos provocada pelo acúmulo de histiócitos medulares repletos de glicocerebrosídeos. A frequência de osteomielite está também aumentada.<sup>64</sup>

Crianças portadoras de histiocitose das células de Langerhans, anteriormente denominada histiocitose X, frequentemente apresentam lesões osteolíticas, não dolorosas, dos ossos planos. O acometimento de ossos longos, menos comum, pode simular o quadro de osteomielite. A punção óssea, nesses casos, pode revelar secreção "purulenta", confundindo mais ainda o quadro. A cultura bacteriana é, entretanto, negativa, e o exame histopatológico do material revela a presença dos histiócitos de Langerhans que, idealmente, deve ser confirmada por microscopia eletrônica (presença de grânulos de Birbeck) ou por imuno-histopatologia, pois os histiócitos de Langerhans são CD1a positivos.<sup>65</sup>

A hemocromatose é doença causada por acúmulo progressivo de ferro no organismo. As manifestações clínicas são variadas e incluem hiperpigmentação da pele, diabetes *mellitus*, graus variados de hepatomegalia, fibrose hepática, miocardiopatia e artropatia. A forma de herança mais comum é autossômica recessiva, causada por mutações no gene *HFE* localizado no braço curto do cromossomo 6. Como consequência da mutação, existe aumento da absorção intestinal de ferro e, por conseguinte, depósito progressivo do metal no organismo.

As manifestações articulares da hemocromatose são mais comuns em adultos e, além de artralgia inespecífica, pode ocorrer artrite nas articulações metacarpofalangianas e do quadril ou sinovite de repetição nessas mesmas articulações, além dos punhos.

A terapia de depleção do ferro, com flebotomias regulares e uso de quelantes, apesar de indicada nessas situações, nem sempre contribui para o alívio dos sintomas articulares.<sup>66-68</sup>

A crioglobulinemia é uma desordem caracterizada pela precipitação sanguínea de imunoglobulinas, a baixas temperaturas. A artralgia é manifestação relativamente comum da doença e tem sido relatada em 35-92% dos pacientes. Acomete, frequentemente, pequenas articulações e, habitualmente, é simétrica. Pode estar associada a vasculite, e o fenômeno de Raynaud ocorre em cerca de 19-50% dos casos.<sup>59</sup>

## CONCLUSÃO

Diante da diversidade de sinais e sintomas musculoesqueléticos que várias doenças hematológicas podem causar, é importante que sempre se considere essa possibilidade diagnóstica naqueles pacientes cujo quadro clínico não seja característico de doença reumatológica primária. A realização de exame clínico cuidadoso e a avaliação em conjunto com o hematologista, antes que qualquer prova terapêutica seja instituída, permitem o diagnóstico correto e precoce, evitando-se, assim, a evolução desfavorável da doença hematológica subjacente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 1998; 10(1):86-90.
2. Ehrenfeld M, Gur H, Shoenfeld Y. Rheumatologic features of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11(1):62-7.



3. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. *Pain*. 1991; 46(3):247-64.
4. Miller DR, Miller LP. Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological, and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990; 10(2):131-64.
5. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematological indexes. *J Pediatr*. 1990; 117(2 Pt 1):233-7.
6. Kai T, Ishii E, Matsuzaki A, Okamura J, Ikuno Y, Tasaka E, Ueda K. Clinical and prognostic implications of bone lesions in childhood leukemia at diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 1996; 23(1-2):119-23.
7. Barbosa CMPL, Nakamura C, Terrieri MA, Lee MLM, Petrilli AS, Hilário MOE. Manifestações musculoesqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. *J Pediatr*. 2002; 78(6):481-4.
8. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev*. 2008; 7(5):352-58.
9. Murphy RG, Greenberg ML. Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1990; 65(8):1717-21.
10. Saulsbury FT, Sabio H, Conrad D, Kesler RW, Levien MG. Acute leukemia with features of systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1984; 105(1):57-9.
11. Schaller J. Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children. *J Pediatr*. 1972; 81(4):793-7.
12. Rodríguez-Merchán EC, Magallón M, Galindo E, López-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 343:47-53.
13. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2003. p. 1547-76.
14. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Factor VIII and factor IX subcommittee definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001; 85(3):560.
15. Niibayashi H, Shimizu K, Suzuki K, Yamamoto S, Yasuda T, Yamamuro T. Proteoglycan degradation in hemarthrosis. Intraarticular, autologous blood injection in rat knees. *Acta Orthop Scand*. 1995; 66(1):73-9.
16. Rodríguez-Merchán EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2001; 7(1):1-5.
17. Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1981; 63B(4):601-9.
18. Gilbert MS, Radomisl TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Rel Res*. 1997; 343:88-92.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
20. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev*. 2009; 23(6):267-74.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo brasileiro de profilaxia primária para hemofilia grave. Programa de atenção às pessoas com coagulopatias e outras doenças hemorrágicas hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
22. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357(6):535-44.
23. Manno CS. Management of bleeding disorders in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 416-22.
24. Fernandes AP, Januario JN, Cangussu CG, Macedo DL, Viana MG. Mortality of children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2010; 86(4):279-84.
25. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1985; 106(6):881-5.
26. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease: rate and risk factors. *N Engl J Med*. 1991; 325(1):11-6.
27. Alvim RC, Viana MB, Pires MA, Franklin HM, Paula MJ, Brito AC, Oliveira TF, Rezende PV. Inefficacy of piracetam in the prevention of painful crises in children and adolescents with sickle cell disease. *Acta Haematol*. 2005; 113(4):228-33.
28. Keeley K, Buchanan GR. Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1982; 101(2):170-5.
29. Schumacher HR, Andrews R, McLaughlin G. Arthropathy in sickle-cell disease. *Ann Int Med*. 1973; 78(2):203-11.
30. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *Radiographics*. 2007; 27(4):1005-21.
31. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994; 330(23):1639-44.
32. Epps Jr CH, Bryant 3rd DD, Coles MJ, Castro O. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. Diagnosis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73(9):1281-94.
33. Hernigou P, Daltro G, Filippini P, Mukasa MM, Manicom O. Percutaneous implantation of autologous bone marrow osteoprogenitor cells as treatment of bone avascular necrosis related to sickle cell disease. *Open Orthop J*. 2008; 25(2):62-5.
34. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, Ballas SK, McMahon RP, Castro O, Orringer EP. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75(6):300-26.
35. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, Ware RE. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004; 103(6):2039-45.
36. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol*. 2007; 137(5):479-85.
37. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002; 360(9341):1197-1202.
38. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child*. 1999; 80(4):380-3.
39. Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(5):591-4.
40. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8):1114-21.
41. Ilan Y, Naparstek Y. Henoch Schönlein purpura in children and adults: is it one entity? *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32(3):139-40.
42. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year



- period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(3):143-53.
43. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Papadimitriou A, Nicolaidou PJ. Henoch-Schönlein purpura: a long-term prospective study in Greek children. *Clin Rheumatol.* 2008; 14(6):324-31.
  44. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr.* 1994; 41:163-94.
  45. Östergaard JR, Storm K. Neurologic manifestations of Schönlein purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80(3):339-42.
  46. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein Purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999; 8(6):395-409.
  47. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7):936-41.
  48. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(5):798-806.
  49. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77(3):403-18.
  50. Ting TV, Hashkes PJ. Update on childhood vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(5):560-5.
  51. Paula e Silva RO, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, Lopes AF. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(2):63-8.
  52. Jorgensen C, Guerin B, Ferrazzi V, Bologna C, Sany J. Arthritis associated with monoclonal gammopathy: clinical characteristics. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(3):241-3.
  53. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and longterm outcome. *Blood.* 2003; 101(7):2496-506.
  54. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic features of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 1996; 8(1):57-61.
  55. Nishiya K, Tanaka Y. Co-existence of non-Hodgkin's lymphoma in the leukemic phase and polyarthritis simulating rheumatoid arthritis. *Int Med.* 1997; 36(3):227-31.
  56. Gran JT, Sund S, Langholm R. Small cell pleomorphic T-cell lymphoma presenting with cutaneous vasculitis. *Clin Rheumatol.* 1994; 13(4):628-30.
  57. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmu Rev.* 2008; 7(5):352-58.
  58. Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13(1):62-6.
  59. Ravindran V, Anoop P. Rheumatologic manifestations of benign and malignant haematological disorders. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(9):1143-9.
  60. Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(4):417-20.
  61. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(2):129-34.
  62. Madhakar M, Mhatre S, Gupta M, Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Eur J Haematol.* 2011; 87(1):1-9.
  63. Pu JJ, Mukhina G, Wang H, Savage WJ, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2011; 87(1):37-45.
  64. Martins MA, Lobo CL, Sobreira EAP, Valadares ER, Porta G, Filho JS, Piaonovsky MAD, Kerstenetzky MD, Montoril MFP, Aranda PC, Pires RF, Mota RMV, Bortolheiro TC, Paula MTM. Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2003; 25(2):89-95.
  65. Langerhans cell histiocytosis. Evaluation and treatment guidelines. *Histiocyte Society.* 2009; 1-21.
  66. van Bokhoven MA, van Deursen CTMB, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ.* 2011; 342(c7251):218-23.
  67. Axford JS, Bomford A, Revell P, Watt I, Williams R, Hamilton EB. Hip arthropathy in genetic hemochromatosis: radiographic and histologic features. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(3):357-61.
  68. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(12):3792-8. Doi: 10.1002/art. 27712.



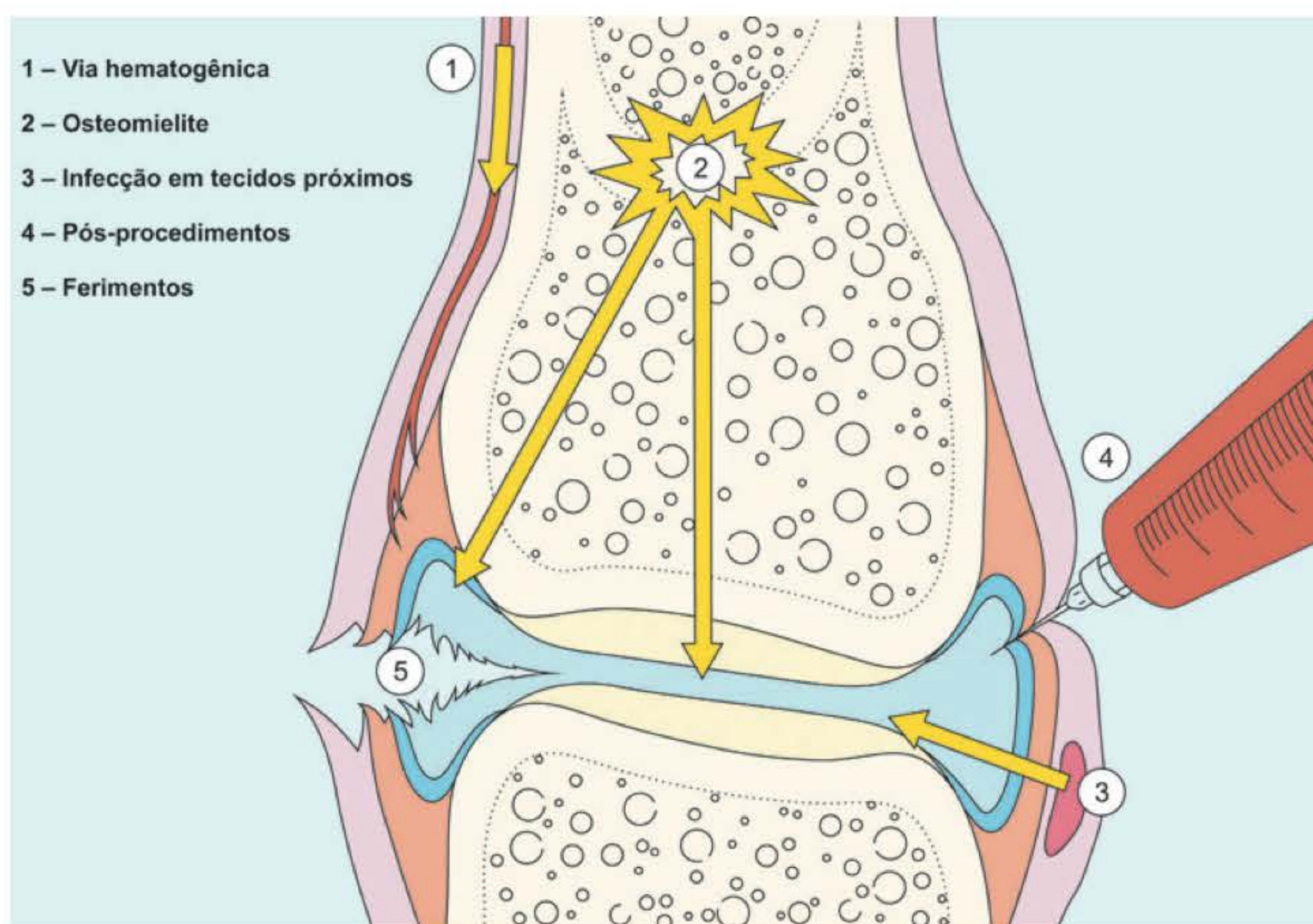
## Artrites piogênicas

Rubens Bonfiglioli

As artrites piogênicas são emergências médicas, pois o atraso no tratamento adequado em poucos dias pode levar a destruição irreparável das estruturas articulares.<sup>1</sup> Trata-se de um processo inflamatório da membrana sinovial de caráter supurativo. Na literatura é referida também como artrite bacteriana, purulenta, séptica ou infecciosa. A virulência e o tropismo dos microrganismos, combinados com a resistência ou suscetibilidade da membrana sinovial à invasão do agente infeccioso, são determinantes no desenvolvimento de uma artrite piogênica. Lesão cutânea recente em área próxima a uma articulação pode servir como porta de entrada para um agente bacteriano. Outras vezes, a infecção pode ocorrer por via hematogênica de um foco

à distância. Indivíduos com história de uso de drogas endovenosas apresentam risco particular na inoculação de um agente infeccioso pelo sangue, podendo desenvolver simultaneamente endocardite e infecção articular (Figura 38.1).<sup>1</sup>

Os portadores de doenças que comprometem o sistema imune, bem como os usuários de drogas imunossupressoras, apresentam grande risco para infecções em geral. As artrites piogênicas são usualmente divididas em gonocócicas e não gonocócicas, com aspectos clínicos e terapêuticos distintos.<sup>2-4</sup> O início dos sintomas deve ser considerado, pois algumas artrites sépticas podem se desenvolver em 1-2 dias, dependendo do local de infecção e do agente. História anterior de artrite crônica



**FIGURA 38.1** Vias de contaminação articular (Adaptada de Sven Ake Hedstram).



ou episódios de artrite não estão, via de regra, associadas a infecção articular.

As alterações nas estruturas intra-articulares decorrentes de doenças reumáticas inflamatórias, como artrite reumatoide, ou degenerativas, como a osteoartrite, torna o ambiente favorável à proliferação de um agente infeccioso. Pacientes com próteses são suscetíveis, e deve-se suspeitar de infecção em seus portadores até prova em contrário.

Os portadores de gota tofácea têm predisposição a infecções, e torna-se um problema para o tratamento, pois os tofos são avasculares.<sup>5</sup>

## FREQUÊNCIA

A incidência de artrite séptica é de aproximadamente 2-10 casos por 100 mil pessoas na população geral. Nos portadores de distúrbios imunológicos e de próteses, a ocorrência se eleva para 30-70 casos em 100 mil pessoas.<sup>1,2</sup>

## ETIOLOGIA

Virtualmente, qualquer organismo pode infectar uma articulação, mas observam-se com mais frequência: *Staphylococcus aureus* (60%), *Neisseria gonorrhoeae* (a mais frequente nos adultos jovens) e estreptococos beta-hemolíticos (15%), entre outros de menor incidência<sup>6,7</sup> (Tabela 38.1). Essas bactérias têm alta seletividade para a membrana sinovial, provavelmente relacionada à aderência e produção de toxinas.

Em neonatos e crianças até 6 meses, *S. aureus* e Gram-negativos anaeróbios são os mais frequentes. A incidência de hemófilos vem diminuindo em razão dos programas de vacinação. A partir de 6 meses, o *S. aureus* predomina até a idade em que inicia a atividade sexual em jovens, sendo a *Neisseria gonorrhoeae* a mais encontrada.<sup>8</sup>

## FISIOPATOLOGIA

A bactéria, após colonização da articulação, rapidamente prolifera e ativa uma resposta imune do hospedeiro. Inicialmente, citocinas como IL-6 e IL- $\beta$  surgem no líquido sinovial. Elas ativam as proteínas de fase aguda (p. ex., PCR) vindas do fígado para promover a opsonização e a ativação do sistema complemento. Esse processo induz um fluxo de células inflamatórias na tentativa de fagocitose da bactéria, observando-se macrófagos, sinoviócitos e polimorfonucleares. Outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a IL-8 e o fator de estimulação de crescimento dos macrófagos e granulócitos, também surgem no foco infeccioso.

A resposta adaptativa mediada pelas células T também pode desenvolver papel importante na patogênese da artrite séptica aguda, porém não totalmente esclarecido até agora. A presença já pode ser notada em poucos dias após o início da infecção. O CD4+ é especificamente ativado por antígenos bacterianos em associação com células apresentadoras de antígeno do hospedeiro. A citocina interferon gama (IFN- $\gamma$ ) produzida por essa ativação de células T pode aumentar a frequência e a severidade da artrite séptica em modelos animais. Quando a resposta

**TABELA 38.1** Agentes causadores de artrite infecciosa<sup>11,12</sup>

Microrganismo	Características
<i>Staphylococcus aureus</i>	Adultos saudáveis, lesões cutâneas, articulações lesadas (artrite reumatoide, p. ex.), próteses
Estreptococos	Adultos saudáveis, disfunção esplênica. Segunda causa mais comum
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Adultos saudáveis (particularmente jovens sexualmente ativos), tenossinovite, pústulas, frequentemente cultura negativa no líquido sinovial
Bactérias aeróbicas Gram-negativas	Imunossuprimidos, infecções gastrointestinais
Bactérias anaeróbicas Gram-negativas	Imunossuprimidos, infecções gastrointestinais
Micobactérias	Imunossuprimidos, indivíduos provenientes de áreas endêmicas
Fungos (esporotricose, criptococos, blastomicose)	Imunossuprimidos
Hemófilos	Mais comuns em crianças

inflamatória não é suficientemente rápida para debelar o agente infeccioso, a potente ativação do sistema imune e os altos níveis de citocinas levam à destruição articular. Os níveis de metaloproteinases (estromelisin, gelatinases e collagenases) estão aumentados e iniciam o processo de degradação da cartilagem, em associação a toxinas bacterianas.<sup>9,10</sup>

## CLÍNICA

As articulações mais envolvidas, de maneira geral, são as dos joelhos (40%-50%), coxofemorais (20%-25%, as mais comuns em crianças). Ombros, tornozelos e cotovelos respondem por 10-15% das infecções. O punho está envolvido em 10% dos casos.<sup>13</sup>

O acometimento da articulação pelo gonococo afeta as pessoas sexualmente ativas, sendo a mais frequente infecção articular, tanto em homens quanto em mulheres nessa faixa etária da população.<sup>1</sup> A disseminação é hematogênica após transmissão sexual e acompanha a doença venérea, que pode não ser clinicamente aparente. A artrite por *Neisseria* surge conjuntamente com tenossinovite e pequenas pústulas não dolorosas na pele (Figura 38.2) A artrite de disseminação gonocócica, mais tipicamente ocorre nos joelhos, quadris, cotovelos e punhos. O antecedente de contato sexual suspeito é o fator de risco mais importante a ser investigado. Sua virulência está associada a várias estruturas de superfície. A fixação inicial no epitélio do hospedeiro é mediada por finas proteínas (semelhantes a fios de cabelo). São as proteínas principais da membrana e expressas em duas formas diferentes: a proteína variante IA, que é quase sempre associada com infecções disseminadas, e uma proteína variante IB associada a infecções localizadas. A proteína IA reduz a eficácia do sistema de complemento por desativar o C3b e o iC3b.<sup>14</sup> Essa proteína também pode ser capaz de impedir a fusão em fagolisossomo dos





**FIGURA 38.2** Pústula na região palmar secundária a infecção por *Neisseria*.

leucócitos polimorfonucleares, que reduzem sua capacidade oxidativa, permitindo a sobrevivência no interior dessas células.

Outra proteína é a extracelular gonocócica II, que participa do processo de ligação íntima após a interação com as proteínas semelhantes a fios de cabelos. Além disso, é capaz de anexar a lipo-oligosacarídeos de outros microrganismos de *N. gonorrhoeae*, permitindo assim a formação de microcolônias.<sup>15</sup>

A artrite piogênica por estafilococos pode ocorrer em qualquer idade, mais frequentemente precedida por história de infecção de pele. Essas bactérias possuem uma variedade de receptores de superfície que reconhecem moléculas de adesão na matriz cartilaginosa, como fibronectina, elastina, colágeno e ácido hialurônico. Estudos evidenciam que a importância desses componentes de superfície é primordial na virulência determinada pela colonização inicial desse microrganismo.<sup>9</sup>

O processo infeccioso induz a derrame articular com aumento da pressão local e redução na nutrição da articulação, o que pode levar à destruição da sinóvia e da cartilagem em poucos dias; pela proximidade da cartilagem de crescimento, o seu envolvimento é um problema em crianças e adolescentes.

O espaço articular é destruído, e a infecção pode envolver osso e tecidos moles adjacentes, em alguns casos ocorrendo destruição ligamentar e tendínea, se não corretamente tratada.

Em teoria, qualquer articulação pode ser infectada; o padrão de envolvimento pode orientar o diagnóstico, porém a maioria é monoarticular. Quando mais de uma articulação está envolvida, a possibilidade de artrite piogênica é reduzida e, nesse caso, a infecção deve ser confirmada mais do que suspeitada, porém em pacientes com septicemia ou comprometimento imunológico grave a possibilidade de poliartrite séptica fica mais evidente.<sup>16</sup>

O envolvimento de algumas articulações pode auxiliar no diagnóstico – a acromioclavicular, a condrocostal e a sacroilíaca são sítios frequentes em usuários de drogas. Os casos de infecção articular tendem a envolver grandes articulações que suportam peso.

As próteses articulares proporcionam um nicho fisiológico para microrganismos e podem se tornar locais de infecção. Infecções associadas com próteses podem representar uma complicação devastadora.

Em pacientes com substituição da articulação, a taxa de infecção nos primeiros 2 anos é de 1% no quadril e articulações do ombro, 2% nos joelhos e 9% nos cotovelos.<sup>9,17</sup>

Na avaliação clínica de uma artrite séptica, os sinais inflamatórios estão todos presentes. Exame acurado de todas as articulações e tecidos periarticulares é importante para definir o padrão e a extensão do processo. Presença de febre, com ou sem calafrios, é achado importante nos processos infecciosos, mas pode não estar presente em imunossuprimidos ou ser de pouca intensidade na crise de gota. Avaliação especial deve ser dada às regiões cutâneas periarticulares na procura de alguma porta de entrada.

Em crianças, o diagnóstico pode ser muito difícil, pois os sinais inflamatórios costumam ser menos intensos, principalmente em neonatos. Febre, inapetência e irritabilidade, sem muita alteração no exame articular, podem confundir o diagnóstico. É importante procurar infecção à distância, principalmente na região do ouvido e garganta. Outros sintomas podem estar presentes, como vômitos, dor abdominal e cefaleia.

A avaliação laboratorial é relativamente simples. Testes como hemograma podem mostrar aumento periférico nas células brancas, particularmente os neutrófilos, observados nas infecções bacterianas. A elevação da proteína C reativa e da velocidade de hemossedimentação aparece na maioria dos casos. A cultura sanguínea é indicada, principalmente na presença de febre. Quando possível, coletar material para cultura em orofaringe, uretra e reto, pois a positividade para gonococos nesses locais é maior que no líquido sinovial. Caso existam pústulas, também deve ser colhido material de seu interior.

As provas de função renal e hepática, bem como a bioquímica básica, entre outras, devem sempre ser solicitadas para ajudar na definição do contexto clínico do paciente. Outros exames laboratoriais podem indicar diagnósticos alternativos, como o ácido úrico, no caso de gota.

O exame complementar mais importante é a análise do líquido sinovial, que se revela turvo, com baixa viscosidade e contagem de leucócitos acima de 50.000/mm<sup>3</sup>. Em alguns casos de artrites reativas e por microcristais, esse valor também pode ser encontrado. No envolvimento não gonocócico, os polimorfos nucleares aparecem em 90% das células. A cultura nesses casos pode ser positiva em 90%, e o teste de Gram, em 50%. Nas artrites gonocócicas, a cultura chega no máximo em 50% dos casos e o teste de Gram é pouco fidedigno.

Alterações radiológicas no início dos sintomas são raras, porém a solicitação de exame complementar auxiliará na evolução do caso e, de preferência, sempre bilaterais para comparações.

## TRATAMENTO

### ARTRITE PIOGÊNICA NÃO GONOCÓCICA

As artrites sépticas não gonocócicas são emergências médicas que podem significar alta morbidade e mortalidade. O reconhecimento imediato e o rápido e agressivo tratamento são critérios para um bom prognóstico, e a terapia antibiótica e a drenagem articular são as armas utilizadas.

A maioria dos portadores de artrite piogênica responde clinicamente aos antimicrobianos após o diagnóstico feito por punção articular. O antibiótico é baseado na apresentação clínica, na história detalhada e na análise do líquido sinovial, que inclui a pesquisa do Gram e a contagem celular, como já



referido. O objetivo é diferenciar a infecção gonocócica da não gonocócica ou granulomatosa.<sup>9</sup>

O resultado da cultura é tardio e, portanto, não determina a escolha do antibiótico em um primeiro momento, podendo ser útil para ajustar a terapia e, se necessário, a troca do medicamento.

O tratamento empírico de antibióticos por via intravenosa de artrite séptica deve basear-se no organismo encontrado na coloração de Gram do fluido sinovial ou sobre a suspeita de um agente patogênico da apresentação clínica do paciente.

O usual é manter, por 2-3 semanas, a medicação para *H. influenza* e estreptococos, e por 3-4 semanas para *S. aureus* e Gram-negativos.

A duração do tratamento de doentes com artrite séptica não gonocócica é tipicamente 3-4 semanas. A terapia para infecção gonocócica disseminada envolve uma cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona, 24-48 h após a melhora começar, seguida por terapia oral (Tabela 38.2).

A punção articular é a primeira conduta, como já referido, obviamente se a articulação for acessível. O material purulento deve ser removido. As punções repetidas têm sido usadas com sucesso durante os primeiros sete dias de tratamento. Se o volume do líquido sinovial, a contagem de células e a porcentagem de polimorfonucleares diminuírem, a combinação de drenagem e antibiótico está adequada. A persistência do derrame sem significativa mudança na celularidade e indicação de artroscopia ou drenagem aberta é prioridade.

A irrigação contínua é efetiva, bem como a artroscopia com lavagem, que são realizadas principalmente em joelhos. Recentemente, tem sido demonstrado efetividade em articulações profundas. A irrigação pode não ser vantajosa quando há necessidade de descompressão urgente, quando existe doença articular, osteomielite, se a articulação é de difícil acesso e se infecção por pseudomonas foi confirmada; nesse caso há necessidade de melhorar os níveis de oxigênio local, bem como o pH, e para isso é necessário artrotomia.

As infecções nas articulações com próteses requerem a retirada das mesmas em muitos casos, e a antibioticoterapia é contínua até o local ficar estéril e se poder pensar na reimplantação.

O grande número de fatores implicados como prognóstico negativo nas artrites piogênicas pode aumentar a necessidade de intervenção cirúrgica, como a longa duração entre os sintomas iniciais e o tratamento, complicações locais, idade avançada ou muito jovem, comorbidades, uso de drogas imunossupressoras, osteomielite, falência dos métodos menos invasivos e manutenção da positividade das culturas de sangue e líquido sinovial.

Na fase aguda, o repouso é necessário, e a prevenção de deformidades e contraturas em flexão com *splints* e fisioterapia são imediatos. O quadril deve ser mantido em rotação neutra e pouca abdução, joelhos em extensão total, cotovelo em flexão em 90°, entre outras.

## ARTRITE GONOCÓCICA

A eficácia no tratamento da artrite gonocócica está ligada à escolha apropriada do antibiótico. O procedimento cirúrgico é raramente indicado.

O paciente pode ser inicialmente internado por 1-2 dias, dependendo dos sintomas ou se não puder completar adequa-

**TABELA 38.2** Orientações para o manejo de antibióticos nas artrites piogênicas

<b>Cocos Gram-positivos</b>	Vancomicina
<b>Cocos Gram-negativos</b>	Ceftriaxona
<b>Bastões Gram-negativos</b>	Ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam ou carbapenems Se paciente alérgico à penicilina ou cefalosporinas: aztreonam ou fluoroquinolonas
<b>Gram-negativos resistentes</b>	Vancomicina associada a ceftazidima ou um aminoglicosídeo

damente o tratamento. A reavaliação, tanto clínica quanto de análise do líquido sinovial, pode ser feita em uma semana.

Na América do Norte, 30% das *Neisseria gonorrhoeae* isoladas são resistentes a penicilina, tetraciclina ou ambas. Os centros para diagnóstico, controle e prevenção das doenças infecciosas sugerem que pacientes com artrite gonocócica sejam inicialmente tratados com ceftriazone 1 g intramuscular a cada 24 horas.

As tetraciclina e penicilinas são úteis em pacientes infectados com bactérias sensíveis, porém em grávidas não se deve utilizar tetraciclina.

## PROGNÓSTICO

Perda da função articular nas artrites piogênicas é encontrada em aproximadamente 40% dos pacientes com infecção não gonocócica, mas os índices podem variar entre 10-73%. Essas variações refletem a dependência da terapia precoce e da agressividade da bactéria. A mortalidade está entre 5-20%, frequentemente resultado de bacteremia transitória ou crônica. Esses índices não mudaram em 40 anos, apesar dos avanços no tratamento e diagnóstico.

Os fatores de pior prognóstico, já relatados aqui, determinam o sucesso nos resultados da abordagem terapêutica. Pacientes que iniciaram tratamento após sete dias ou mais do ataque dos sintomas têm evolução pior. A terapia física com intensa mobilização precoce é importante para recuperação rápida sem sequelas.<sup>18</sup>

A demora na esterilização do ambiente articular (mais que 6 dias) é outro indicativo de evolução conturbada.

Idade avançada, comorbidades (p. ex. diabetes), alterações articulares prévias e deficiências imunológicas (adquiridas ou inatas) elevam o índice de sucesso parcial ou insucesso no tratamento.

O prognóstico para artrite gonocócica é muito favorável, com a rápida diminuição dos sintomas e a completa recuperação do paciente quando os procedimentos corretos forem feitos a tempo.

## ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS REUMÁTICAS, MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tem como característica o comprometimento progressivo da resposta imunológica, como consequência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Várias alterações reumáticas e fenômenos autoimunes têm sido associados ao seu quadro clínico, havendo



relatos de acometimento musculoesquelético em até 72% dos casos. Condições como síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, artrites psoriásica e infecciosa, polimiosite, fibromialgia, miopatias inflamatórias e vasculites podem ser a primeira manifestação clínica da infecção pelo HIV (Tabela 38.3). As alterações reumáticas, em boa parte dos casos, podem coincidir com o surgimento da AIDS, sendo as manifestações das espondiloartropatias o acometimento mais frequente.<sup>19,20</sup>

**TABELA 38.3** Principais manifestações reumáticas e imunológicas da AIDS<sup>19,21,22</sup>

Artrites reativas (síndrome de Reiter)  
Artrite psoriásica  
Artrite séptica  
Espondiloartropatia indiferenciada  
Artralgias  
Fibromialgia  
Polimiosite  
Miosite associada à zidovudina  
Piomiosite  
Síndrome linfocítica infiltrante difusa (Sjögren-símile)  
Lúpus eritematoso sistêmico (síndrome lúpus-like)  
Vasculite  
Vasculite similar à púrpura de Henoch-Schönlein  
Vasculite por hipersensibilidade aos fármacos  
Anticorpos antinucleares  
Anticorpos antiplaquetários  
Anticorpos antilinfócitos  
Teste de Coombs positivo  
Anticorpos antifosfolípídios  
Crioglobulinemia  
Osteonecrose  
Artrite idiopática associada ao HIV

Os achados reumatológicos são reconhecidos há muitos anos, porém seus mecanismos de desencadeamento ainda não foram completamente esclarecidos, tratando-se, provavelmente, de diferentes processos fisiopatológicos para as mais variadas formas de anormalidades. As alterações reumáticas associadas ao HIV podem ser explicadas pelas seguintes hipóteses:

- **Imunológica:** como nas artrites reativas, na artropatia psoriásica e nas espondiloartropatias.
- **Depleção de linfócitos T CD4+:** e produção irregular de citocinas, como as artrites infecciosas e a osteomielite, por germes oportunistas.
- **Interação do HIV e o hospedeiro:** como vasculites e síndrome linfocítica infiltrativa difusa. Ainda que os quadros descritos ocorram também em indivíduos imunologicamente competentes, geralmente o curso clínico é mais grave que o habitual, como ocorre na artrite psoriásica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Infectious arthritis of native joints. Principles and practice of infectious disease. 7. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- Ross JJ, Shamsuddin H. Sternoclavicular septic arthritis: review of 180 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(3):139-48.
- Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):787-94.
- Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007 1; 45(9):1113-9.
- Goldenberg DL, Cohen AS. Acute infectious arthritis. A review of patients with nongonococcal joint infections (with emphasis on therapy and prognosis). *Am J Med*. 1976 Mar; 60(3):369-77.
- Broy SB, Schmid FR. A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage (arthrotomy or arthroscopy) in the initial treatment of infected joints. *Clin Rheum Dis*. 1986; 12(2):501-22.
- McGuire NM, Kauffman CA. Septic arthritis in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33(3):170-4.
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007; 297(13):1478-88.
- García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25(3):407-21.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002; 15:527-44.
- Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJ, Prins AP, Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56(8):470-5.
- Bowerman SG, Green NE, Mencia GA. Decline of bone and joint infections attributable to haemophilus influenzae type b. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; (341):128-33.
- Klein RS. Joint infection, with consideration of underlying disease and sources of bacteremia in hematogenous infection. *Clin Geriatr Med*. 1988; 4:375-94.
- Ram S, Mackinnon FG, Gulati S, McQuillen DP, Vogel U, Frosch M et al. The contrasting mechanisms of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and group B *Neisseria meningitidis*. *Molecular Immunology*. 1999; 36:915-28.
- Rice PA, Kasper DL. Characterization of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae* that disseminate. Roles of blocking antibody and gonococcal outer membrane proteins. *J Clin Investigation*. 1982; 70:157-97.
- Kaandorp CJ, Dinant HJ, van der Laar MA, Moens HJ, Prins AP and Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56:470-5.
- Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:1819-25.
- Andersen K, Bennedback FN and Hansen BL. Septic arthritis. *Ugeskr Lacg*. 1994; 156:3871-5.
- Vassilopoulos D, Prasad C, Jurado R, Workowski K, Agudelo C. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*. 1997; 76:284-94.
- Neder SS, Bonfiglioli R, Provenza JR, Neto JFM, Samara AM. Reiter como manifestação inicial da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev Bras Reumatol*. 1991; 31:5-8.
- Solinger AM. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus. *Curr Rheumatol Rep*. 2003; 5:205-9.
- Marquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol*. 2004; 31:741-6.
- Marquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR 2004. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol* 31:741-6.
- Ohl CA. Infectious arthritis of native joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1443-56.



# Artrites infecciosas de diversas causas

Nilzio Antonio da Silva  
Antônio Carlos Ximenes  
Jozelia Rêgo

*"(...) Com o esgotamento das jazidas de ouro, veio a diáspora. Aquela civilizadíssima população de negros, mulatos e mestiços se dispersou pelas sesmarias de Minas, implantando ali modos de viver, de comer, de vestir, de calar, de entristecer-se e até de se suicidar que são únicos no Brasil. É a mineiridade."*

DARCY RIBEIRO

## INTRODUÇÃO

Diferentes tipos de microrganismos causam artropatias inflamatórias, com maior ou menor intensidade, e mesmo as mais benignas, que se curam espontaneamente, sem deixar sequelas, têm de ser bem conhecidas para que não sejam confundidas com outros tipos de doenças articulares.

As manifestações reumáticas provocadas pelos microrganismos têm como possíveis mecanismos:<sup>1</sup>

- Ação direta.
- Reação cruzada.
- Reação imune, com formação de imunocomplexos circulantes.
- Mecanismo misto.

Apresentamos, a seguir, as manifestações reumáticas das principais doenças causadas por vírus, fungos, micobactérias, treponema e borrelia.

## ARTRITES CAUSADAS POR VÍRUS

As viroses são reconhecidas como importantes causas de artrites.<sup>2</sup>

O curso clínico da artrite é tipicamente autolimitado, transitório e com duração de poucas semanas. Ocasionalmente, pode tornar-se prolongado ou crônico.<sup>2</sup>

A poliartropatia é uma manifestação comum, e as mulheres são mais comumente afetadas do que os homens ou as crianças.<sup>2</sup>

Em geral, as viroses não causam dano articular permanente.<sup>2</sup>

## PATOGENIA

A artrite desenvolve-se como resultado de vários mecanismos, incluindo a infecção viral direta e a indução ou amplificação de autoimunidade pelo vírus.<sup>3</sup>

Quando um patógeno invade uma articulação, pode induzir uma reação inflamatória via efeitos líticos, no tecido do hospedeiro, formação de imunocomplexos ou indução de citocinas inflamatórias.<sup>3</sup>

Alternativamente, os vírus podem induzir autoimunidade e inflamação por outros mecanismos, como mimetismo molecular ou expansão de epítomos.<sup>3</sup>

## CAUSAS

Diversos vírus têm sido associados a manifestações de artralgia e/ou artrite, incluindo: togavírus (Ross River, Barmah Forest, Chikungunya, O'nyong-nyong, Rubella), parvovírus (B19), flavivírus (dengue, vírus da hepatite C), hepadnavírus (vírus da hepatite B), retrovírus (HIV, HTVL-1),<sup>4</sup> herpesvírus (Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples, varicela, herpesvírus humano 8), *Paramyxovirus* (caxumba), coxsackievírus B, ecovírus, influenza, adenovírus e vaccinia vírus (Tabela 39.1).<sup>5</sup>

## Togavírus

Os membros da família *Togaviridae* associados com artrite incluem as espécies *Alphavirus* (Chikungunya, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong, Mayaro e Sindbis) e a espécie *Rubivirus* (vírus da rubéola). São vírus envelopados e possuem genoma RNA.<sup>4</sup>

Os vírus da espécie *Alphavirus* causam infecções zoonóticas e são transmitidos por artrópodes (geralmente, mosquitos). A incidência varia com a estação do ano e está relacionada à densidade do vetor, reservatórios vertebrados não humanos e número de indivíduos suscetíveis. Infecções subclínicas ou assintomáticas são comuns.<sup>4</sup>



**TABELA 39.1** Principais vírus causadores de artrite

Vírus	Ocorrência
<b>Arbovírus (alfavírus)</b> Ross River, Sindbis Ockelbo, Pogosta Chikungunya, O'nyong-nyong Mayaro	Sudeste da Ásia Suécia e Finlândia África, Ásia Caribe, América do Sul
<b>Retrovírus</b> HIV	Em todas as partes
<b>Hepadnavírus</b> A, B e C	Em todas as partes
<b>Togavírus</b> Rubéola	Em todas as partes
<b>Parvovírus</b> B19 e RA-I	Em todas as partes
<b>Herpesvírus</b> Epstein-Barr, citomegalovírus Varicela, herpes simples Zóster	Em todas as partes
<b>Paramixovírus</b> Caxumba	Em todas as partes

A patogênese da artrite nas alfaviroses não está completamente esclarecida. Supõe-se que a infecção direta das células sinoviais ocasione o dano tecidual, mas efeitos inflamatórios associados à infecção ou à persistência de partículas virais no interior dos macrófagos articulares podem ser os mecanismos predominantes.<sup>4</sup>

Os sintomas articulares na fase aguda da infecção podem ser intensos. Poliartralgia migratória ou artrite são vistas em pequenas articulações das mãos e pés, nos punhos e tornozelos. Mialgia difusa e dor nos ombros e na coluna podem estar presentes. Rigidez matinal pode ser observada nas infecções por Chikungunya e Ross River.<sup>2</sup>

Os sintomas articulares são comuns em ambos os sexos e, embora durem alguns meses, ocorre a resolução.<sup>2</sup>

A infecção por alfavírus deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer quadro de artrite e febre em paciente que vive/visita áreas endêmicas. Assim, histórico de viagens e possível exposição a mosquitos devem ser investigados.<sup>2</sup>

O diagnóstico da infecção requer a identificação de anticorpos IgM específicos e/ou isolamento do vírus por métodos de neutralização ou PCR.<sup>3</sup>

O tratamento é, principalmente, sintomático. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são frequentemente efetivos. O ácido acetilsalicílico deve ser evitado, na suspeita de dengue, pelo risco de exacerbação das manifestações hemorrágicas. O paracetamol também é efetivo.<sup>2</sup>

O **vírus da rubéola** é o único membro da espécie *Rubivirus*. A contaminação ocorre horizontalmente por inalação de gotículas do ar ou verticalmente da mãe para o feto. A viremia aparece 8-14 dias após a infecção e está associada com a difusão do vírus nas secreções nasofaríngeas.<sup>2</sup>

Artrite ou artralgia, embora incomum em homens e meninas pré-puberes, ocorre em cerca de 50% das mulheres adultas, aparecendo pouco depois do início da erupção cutânea. A

artrite é frequentemente simétrica, poliarticular e ocorre nas metacarpofalangianas (MCF) e interfalangianas (IFP) de mãos, punhos, joelhos, tornozelos e cotovelos. É, geralmente, autolimitada e raramente dura mais do que três semanas. Entretanto, sintomas articulares prolongados ou recorrentes podem acompanhar a exposição ao vírus ou à vacina.<sup>2</sup>

A detecção de anticorpos antirrubéola (IgM e IgG) é o método diagnóstico de escolha.<sup>2</sup>

O quadro articular é aliviado com AINH. O uso de imunoglobulina endovenosa tem indicação e é benéfico na artropatia crônica.<sup>2</sup>

### Parvovírus B19

É um membro da espécie *Erythrovirus*, não encapsulado, com genoma DNA.<sup>4</sup>

É transmitido entre os seres humanos por via respiratória, e o período de incubação varia de 13-18 dias.<sup>4</sup>

A apresentação clássica da infecção é a “quinta doença”, na infância, caracterizada por febre e erupção cutânea facial, semelhante a “face esbofetada”.<sup>4</sup> Pode causar também crise aplásica transitória, hidropisia fetal, supressão da medula óssea em indivíduos imunocomprometidos e artrite.<sup>3,6</sup>

As manifestações clínicas associadas com a infecção dependem da idade e dos estados imune e hematológico do hospedeiro. A história natural da infecção é caracterizada por manifestações clínicas distintas acompanhando a “fase virêmica” e a “fase de resposta anticórpica”.<sup>7</sup>

Erupção cutânea, artralguas e artrites podem ocorrer durante a fase de resposta anticórpica, em torno de 15-18 dias após a infecção, e os sintomas são associados com o desenvolvimento de anticorpos anti-B19 IgM.<sup>7</sup>

Artralgia ocorre em torno de 5% das crianças infectadas e em até 80% dos adultos. O envolvimento articular é mais comum em mulheres.<sup>7</sup>

O padrão da artropatia difere entre crianças e adultos. Em crianças, é frequentemente assimétrica e poliarticular, comumente afeta os joelhos e precede ou acompanha a erupção cutânea.<sup>7</sup>

Em adultos, essa erupção é menos frequente (50%), durando em torno de 3-4 dias. Outros sintomas incluem indisposição, pirexia e sintomas gastrointestinais.<sup>7</sup>

A artrite é, geralmente, aguda, poliarticular, simétrica, e acomete as articulações das mãos (75%), punhos (55%), joelhos (65%) e tornozelos (40%). Dura em torno de 1-3 semanas e é autolimitada, embora 20% dos casos evoluam para cronicidade. Metade dos pacientes preenche os critérios para AR não erosiva.<sup>6</sup>

Alguns pacientes apresentam expressão transitória de baixos a moderados títulos de autoanticorpos durante a infecção aguda, como fator reumatoide (FR), anti-DNA, ANCA e antifosfolípidos.<sup>7</sup>

Os pacientes imunocomprometidos podem não apresentar resposta imune antiviral, sendo o diagnóstico baseado na demonstração direta do vírus.<sup>2</sup>

Na maioria dos casos, o eritema infeccioso não requer tratamento. Porém, alguns pacientes com artralgia podem necessitar de anti-inflamatórios.<sup>2</sup>



Em casos de infecção persistente, o uso de imunoglobulina endovenosa tem se mostrado eficaz, assim como nos sintomas articulares de infecção crônica.<sup>2</sup>

## Flavivírus

A **febre amarela** é uma doença infecciosa aguda que ocorre, na maioria das vezes, de forma subclínica ou leve. Trata-se de uma zoonose, com ciclos de transmissão silvestre e urbano.<sup>1</sup>

Manifestações musculares, como mialgia generalizada, e comprometimento do eixo vertebral (lombalgia) são observados durante a fase inicial (período de infecção) da doença.<sup>1</sup>

A **dengue** é considerada a arbovirose mais importante que afeta o homem, em termos de morbidade e mortalidade.<sup>1</sup>

Estima-se que 50 milhões de infecções ocorram anualmente, das quais 500.000 casos resultam na forma hemorrágica da doença.<sup>4</sup>

O *Aedes aegypti* é o principal mosquito vetor responsável pela transmissão, mas o *Aedes albopictus* tem surgido como outro competente e comum vetor.<sup>4</sup>

A infecção pode acometer músculos, tendões, articulações e ossos. A artrite ocorre como parte de uma síndrome caracterizada por febre, cefaleia e erupção macular nas regiões palmares e plantares. Essa síndrome ocorre após um período de incubação de 4-7 dias após a exposição, e um segundo pico pode ocorrer após o período de convalescença. A patogênese da artrite não está bem esclarecida.<sup>4</sup>

A **hepatite crônica pelo vírus C (HCV)** representa um significativo problema de saúde pública, com prevalência mundial de aproximadamente 170 milhões de pessoas infectadas.<sup>8</sup>

A infecção por HCV está associada a numerosas desordens hematológicas, renais, dermatológicas, reumáticas e autoimunes.<sup>9</sup>

As manifestações reumatológicas incluem artralgia, mialgia, artrite, vasculite, sintomas secos, crioglobulinemia mista e fibromialgia.<sup>9</sup>

Manifestações extra-hepáticas, como glomerulonefrite, líquen plano, linfoma de células B e porfiria cutânea tarda, também são descritas.<sup>8</sup>

O envolvimento articular é a manifestação extra-hepática mais frequente. A artrite pode apresentar dois subtipos clínicos: poliartrite simétrica e mono/oligoartrite intermitente.<sup>8</sup>

A poliartrite simétrica assemelha-se à AR, porém é de caráter menos agressivo. É o subtipo mais frequente e acomete, principalmente, pequenas articulações. Em 50-80% dos casos, observa-se rigidez matinal e FR positivo. Nódulos reumatóides não são observados.<sup>8</sup>

O subtipo de mono/oligoartrite intermitente relaciona-se com a crioglobulinemia mista sintomática. As articulações acometidas são as de médio e grande tamanho. Raramente apresenta curso crônico.<sup>8</sup>

A administração de AINHS, baixas doses de corticosteroides e hidroxicloroquina é eficaz em alguns casos de poliartrite simétrica. O subtipo mono/oligoartrite intermitente é responsivo a baixas doses de corticosteroides, com ou sem hidroxicloroquina concomitante.<sup>8</sup>

O uso de AINHS deve ser evitado em pacientes cirróticos, com varizes de esôfago, devido ao alto risco de sangramento fatal.<sup>8</sup>

A ciclosporina tornou-se uma droga promissora para o tratamento da artrite, após a demonstração de suas propriedades antivirais.<sup>8</sup>

O uso de terapia combinada antiviral (interferon  $\alpha$  e ribavirina) deve ser avaliado com cautela, devido ao fato de o interferon  $\alpha$  poder induzir o desenvolvimento ou a piora de desordens autoimunes, envolvendo articulações, nervos periféricos, pele e rins.<sup>8</sup>

## Hepadnavírus (HBV)

Estima-se que 350 milhões de pessoas estão infectadas, no mundo, com o vírus da hepatite B (HBV), cuja transmissão ocorre verticalmente, sexualmente ou através do sangue (uso de drogas endovenosas e transfusões sanguíneas).<sup>4</sup>

Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem manifestações extra-hepáticas, sendo as mais descritas e graves a poliarterite nodosa (PAN) e a glomerulonefrite.<sup>10</sup>

A artrite pode ser observada em dois subtipos: poliartrite aguda, autolimitada, semelhante à AR, descrita na fase pré-sintomática; ou, raramente, artrite ocorrendo no contexto da PAN. Em ambos os casos, a patogênese é atribuída à deposição de imunocomplexos contendo antígenos virais (HBsAg ou HBeAg) e seus respectivos anticorpos (anti-HBs e anti-HBe).<sup>3</sup>

A poliartrite observada na fase pré-ictérica apresenta características típicas de AR, acometendo as IFPs, os joelhos e os tornozelos. O FR é positivo em cerca de ¼ dos pacientes. São descritos C3 e C4 em baixos níveis, em aproximadamente 40% dos pacientes, indicando um processo mediado por imunocomplexos. A detecção de HBsAg, enzimas hepáticas elevadas (TGO e TGP) e anti-HBc IgM proporciona a definição diagnóstica de poliartrite associada ao HBV. Nenhum tratamento é necessário, pois a artrite resolve-se espontaneamente após 2-3 semanas.<sup>3</sup>

## Retrovírus

O **HIV** é um retrovírus RNA, envelopado.<sup>4</sup>

Cerca de 33 milhões de pessoas, no mundo, são portadoras do vírus, e 25 milhões já morreram por causa da infecção.<sup>4</sup>

Enquanto, globalmente, é uma pandemia, no Ocidente industrializado tem-se observado uma doença crônica, complexa, mas tratável para aqueles com acesso às drogas antivirais e que toleram a HAART (terapia antiviral altamente ativa).<sup>3</sup>

As manifestações reumáticas associadas ao HIV podem ser divididas em dois tempos cronológicos: antes e depois da terapia HAART. Anteriormente à era HAART, as manifestações reumáticas descritas eram: artrite associada ao HIV; artralgia; mialgia; artrite séptica; entesite; síndrome da linfocitose infiltrativa difusa; e espondiloartrites (artrite reativa, artrite psoriásica e espondiloartrite indiferenciada).<sup>4</sup>

Na era pós-HAART, as manifestações descritas são: síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI); artrite séptica piogênica; neoplasias (linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi); hiperuricemia; rabdomiólise e osteonecrose (particularmente do quadril).<sup>4</sup>

Enquanto a artralgia é comum na infecção aguda, a artrite pode apresentar-se em qualquer estágio da doença. Em geral, observa-se oligoartrite não erosiva das articulações dos



membros, principalmente inferiores, embora envolvimento mono/poliarticular de outras articulações, simétrica ou assimetricamente, também seja descrito. A artrite é autolimitada e se resolve dentro de seis semanas.<sup>4</sup>

Síndromes reumáticas não supurativas continuam prevalentes em áreas sem acesso à terapia HAART, incluindo a África e grande parte da Ásia.<sup>3</sup>

O HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humano tipo 1) é um retrovírus, descrito inicialmente como agente causal da leucemia de células T do adulto. Foi o primeiro vírus demonstrado como oncogênico em seres humanos.<sup>11</sup>

É endêmico no Caribe e sudeste do Japão. Entretanto, está presente também na África, América do Sul, Ásia e outras áreas tropicais e subtropicais.<sup>11</sup>

Além da leucemia de células T do adulto, o vírus é definido como agente causal de outras desordens, como mielopatia associada ao HTLV-1, paraparesia espástica tropical, síndrome de Sjögren, uveíte e broncopneumonia.<sup>11</sup>

A artropatia associada ao HTLV-1 é indistinguível da artropatia da AR. Os pacientes apresentam edema em múltiplas articulações, acompanhado de destruição óssea e cartilaginosa de gravidade variável.<sup>11</sup> Acomete, principalmente, mulheres idosas, provenientes de áreas endêmicas ou com histórico familiar de infecção por HTLV-1 ou transfusão sanguínea.<sup>11</sup>

Os sintomas iniciam-se de forma aguda, em uma ou mais articulações, principalmente em grandes articulações como joelhos e ombros, e nos punhos. Após um curso de sintomas palindrômicos, a doença estabelece-se como artrite crônica.<sup>11</sup>

Apesar da sintomatologia de longa evolução, a radiografia demonstra destruição óssea moderada, quando comparada à AR. Os achados laboratoriais também são semelhantes àqueles da AR: níveis elevados de VHS e PCR, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos (FR e FAN) são frequentemente observados.<sup>11</sup>

Anticorpos contra HTLV-1 estão presentes no soro e no líquido sinovial. Altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 IgM, no líquido sinovial, sugerem resposta imune ativa contra produtos do HTLV-1 na cavidade articular.<sup>11</sup>

Os AINHS devem ser administrados para o alívio da dor. Corticosteroide (prednisolona), em baixas doses, pode ser usado nos casos de artrite grave. Os DMARDs, como metotrexato, e os agentes anticitocinas, como o antagonista do receptor de IL-1 e anti-TNF, podem ser efetivos na artropatia associada ao vírus.<sup>11</sup>

## ARTRITES CAUSADAS POR FUNGOS

As micoses humanas podem ser causadas por fungos patogênicos primários ou por fungos patogênicos oportunistas. Os fungos patogênicos penetram no organismo por via inalatória ou por implantação transtegumentar.<sup>12</sup>

As doenças por fungos patogênicos primários podem ser classificadas em quatro grupos principais: **micoses superficiais** (pitiríase *versicolor*; tinea negra); **micoses cutâneas** (candidose); **micoses subcutâneas** (esporotricose; micetomas); **micoses sistêmicas** (blastomicose; coccidioidomicose; histoplasmoze; paracoccidioidomicose). Em pacientes imunossuprimidos podem se instalar as **micoses oportunistas** (aspergilose; candidose; criptococose).<sup>12</sup>

Os fungos não representam causa comum de infecção musculoesquelética. Os pacientes, em geral, apresentam sinais moderados ou manifestações subclínicas. A doença, geralmente, se manifesta como monoartrite crônica, osteomielite (muitas vezes, com envolvimento vertebral) ou tenossinovite, e é comum o atraso no diagnóstico.<sup>13</sup>

## ESPOROTRICOSE

É uma afecção causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*, que, usualmente, é inoculado por ocasião de um traumatismo, determinando micose subcutânea, porém, ocasionalmente, propágulos do fungo podem ser inalados causando a forma sistêmica.<sup>12</sup>

Acomete ambos os sexos, em todas as faixas etárias, tanto na zona urbana quanto na zona rural, principalmente trabalhadores em contato com vegetais ou animais.<sup>1</sup>

Na forma extracutânea, o sistema osteoarticular é o mais comumente envolvido.<sup>14</sup> A forma osteoarticular se apresenta como artrite, por vezes resultante de inoculação por fragmentos de madeira, podendo, porém, resultar de disseminação hematogênica.<sup>12</sup> O acometimento pode ser mono/poliarticular, sendo as mãos, cotovelos, tornozelos e joelhos as articulações mais atingidas.<sup>1</sup>

Na maioria dos casos, observa-se monoartrite, de início insidioso. A articulação mostra-se dolorosa aos movimentos, com aumento de volume e derrame.<sup>1</sup> Tenossinovite ou bursite podem acompanhar a artrite ou ocorrer independentemente. O envolvimento ósseo e periosteal pode ocorrer, isolado ou em conjunto com o envolvimento articular ou sistêmico.<sup>14</sup>

Osteoporose, aumento de partes moles, erosão da cartilagem articular e edema são os achados radiológicos mais comuns.<sup>15</sup>

Os achados patológicos usualmente demonstram sinovite granulomatosa, não caseosa, crônica, inflamatória e inespecífica.<sup>15</sup> Repetidas culturas do líquido sinovial e da membrana sinovial são necessárias para confirmação diagnóstica.<sup>1</sup>

O tratamento depende da forma clínica da doença e do estado imunológico do paciente. O envolvimento osteoarticular pode ser tratado com cetoconazol e anfotericina B. O itraconazol também tem se mostrado eficaz, devendo ser usado durante 12 meses, nos casos de artrite. A fistulização é uma complicação comum, necessitando de procedimento cirúrgico.<sup>15</sup>

## MICETOMAS

Micetomas são infecções crônicas causadas por bactérias (actinomicetomas) ou por fungos (eumicetomas), que acometem pele e subcutâneo, podendo se estender à musculatura e ossos.<sup>16</sup> México, Venezuela, Brasil e Argentina apresentam alta endemia. A *Nocardia brasiliensis* é o agente mais frequente na América Latina.<sup>12</sup>

Clinicamente, o micetoma se apresenta como tumefação granulomatosa, no seio da qual formam-se abscessos contendo grãos que são expulsos com o pus que drena por fístulas.<sup>12</sup>

Usualmente, a micose localiza-se nos membros, em especial os inferiores, e inicia como nódulo ou abscesso. A progressão da infecção se faz por contiguidade. A micose evolui por períodos de remissão e recidiva, havendo dor nos períodos de



exacerbação. A infecção pode se estender em profundidade, comprometendo músculos, fáscias, ossos e tendões. Os grãos eliminados podem ser grandes ou pequenos e de cor branca, negra ou vermelha.<sup>12</sup>

Na actinomicose endógena, causada pelo *Actinomyces israeli*, bactéria saprófita da boca, das criptas amigdalíneas e dos dentes e cáries, a lesão óssea é observada tardiamente e podem ser encontradas periostites e osteomielites.<sup>16</sup>

Na actinomicose exógena, causada comumente pela *Nocardia brasiliensis* (80%-90% dos casos), as lesões evoluem lentamente e invadem tecidos contíguos: músculos, tendões, ligamentos e tecido ósseo, com lesões que vão de periostite a osteólise.<sup>16</sup>

O tratamento consiste na associação de cirurgia e quimioterapia, sendo descrito o uso de cetoconazol, itraconazol, voriconazol, anfotericina B lipossômica, estreptomicina e clotrimazol. Nos casos de *Nocardia*, a associação de sulfametoxazol e trimetoprim está indicada, por meses ou anos.<sup>12</sup>

## BLASTOMICOSE

Também conhecida como blastomicose norte-americana, doença de Gilchrist e doença de Chicago, é causada pelo fungo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*. A doença ocorre nos Estados Unidos, Canadá, América do Sul, América Central e África. A infecção é descrita em pessoas que têm contato com a terra.<sup>13</sup>

O acometimento osteoarticular é observado em 60% dos casos e, frequentemente, acompanhado de envolvimento sistêmico ou pulmonar. Tem início agudo e é, geralmente, monoarticular, mas pode ocorrer envolvimento poliarticular. Os joelhos são as articulações mais acometidas, seguidos pelos tornozelos, cotovelos, punhos e mãos.<sup>13</sup>

A osteomielite pode ocorrer em qualquer osso, inclusive no crânio, sendo mais frequente na coluna vertebral e nas costelas. Na coluna, a infecção tem início no corpo vertebral e pode se estender ao disco intervertebral. Abscessos paravertebrais e do músculo psoas podem ser encontrados. As lesões são dolorosas ou assintomáticas e podem se manifestar agudamente, com dor, eritema e edema local. Pode ser localizado (dactilite), difuso ou com periostite.<sup>13</sup> Dentre os ossos longos, a tíbia é a mais afetada e, dentre os ossos pequenos, tornozelo e punho.<sup>17</sup>

## COCCIDIOIDOMICOSE

É causada pelo *Coccidioides immitis*, fungo dimórfico, endêmico no sudoeste dos Estados Unidos, norte do México e parte das Américas do Sul e Central.<sup>13</sup> A porta de entrada do hospedeiro, provavelmente, é a árvore respiratória, com o fungo veiculado pela poeira e pequenos fragmentos de vegetais. Diversos animais, como cães, carneiros e bovinos, podem desempenhar papel de reservatórios para o fungo.<sup>16</sup>

Foram descritos casos no Brasil, nos estados do Maranhão, Piauí e Ceará.<sup>16</sup> Artralgia e artrite podem ser observadas. A artrite é poliarticular, geralmente migratória, sem derrame, com a articulação sensível à pressão e dolorosa à movimentação. Pode acometer qualquer articulação, preferencialmente os tornozelos e joelhos. A remissão ocorre em 2-4 semanas, sem danos residuais.<sup>13</sup>

As manifestações musculoesqueléticas podem ser observadas em 10%-50% dos casos durante a forma disseminada da doença.

A infecção produz um processo granulomatoso, crônico, em ossos, articulações e tecidos periarticulares. A osteomielite da coluna, com ou sem envolvimento do disco, é comum; os ossos das mãos e pés, principalmente em crianças, também podem ser acometidos. A tenossinovite das mãos, com rotura tendínea, é relatada.<sup>13</sup>

O líquido sinovial é turvo, com viscosidade diminuída; a contagem de leucócitos está moderadamente elevada e predominam os linfócitos.<sup>13</sup>

Os achados radiológicos incluem múltiplos sítios de envolvimento ósseo, com lesões osteolíticas, reação cortical e periosteal, edema articular, osteopenia, diminuição do espaço articular, destruição óssea e, em alguns casos, anquilose.<sup>13</sup>

O diagnóstico é estabelecido por culturas e análise histopatológica.<sup>13</sup>

## HISTOPLASMOSE

Considerada uma zoonose pela OMS, ocorre após a inalação de esporos do fungo *Histoplasma capsulatum*.<sup>18</sup>

Doença de distribuição mundial, endêmica na América Latina, região central dos Estados Unidos, África, Ásia e partes da Ásia Ocidental.<sup>18</sup>

Apresenta maior incidência entre a terceira e a quinta década de vida, com evolução aguda e benigna ou progressiva e grave, podendo levar ao óbito.<sup>1</sup> Na grande maioria dos casos, a infecção é assintomática e autolimitada.<sup>1</sup>

As manifestações reumáticas ocorrem durante a infecção primária, na forma de poliartrite migratória, em cerca de 10% dos casos. Artrite ou artralgia, aditiva, simétrica e poliarticular, acomete preferencialmente os joelhos, tornozelos, punhos e mãos. O envolvimento articular é autolimitado e não deixa sequelas.<sup>13</sup>

Uma forma incomum da manifestação única de histoplasmose disseminada é a infecção óssea, que pode se apresentar sob forma de mielodisplasia. A forma isolada osteoarticular também é pouco frequente, mas pode acometer tendões e se apresentar como síndrome do túnel do carpo ou se manifestar como artrite séptica. A osteomielite é raramente observada.<sup>18</sup> O acometimento ósseo é mais comum em crianças e em indivíduos com imunodeficiência.<sup>1</sup>

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE

É uma micose profunda, sistêmica e granulomatosa, conhecida pela denominação de blastomicose sul-americana, causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*.<sup>16</sup> Acomete, principalmente os homens. A via de contaminação é preferencialmente inalatória e é desconhecida sua transmissão pessoa a pessoa. Manifesta-se em formas pulmonares, mucocutâneas, linfáticas e mistas.<sup>16</sup>

É a infecção fúngica sistêmica de maior prevalência na América Latina. Possui distribuição endêmica no Brasil, Venezuela e Colômbia. No Brasil, os maiores números de casos estão nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Goiás e Mato Grosso do Sul.<sup>19</sup>

A artrite, quando presente, é causada por ação direta do fungo, que atinge a articulação por contiguidade, a partir da infecção metafisária do osso adjacente ou por disseminação hematogênica. Em 80% dos casos, o envolvimento é monoarticular,





**FIGURA 39.1** Monoartrite aguda do joelho por *Paracoccidioides brasiliensis* (blastomicose sul-americana).

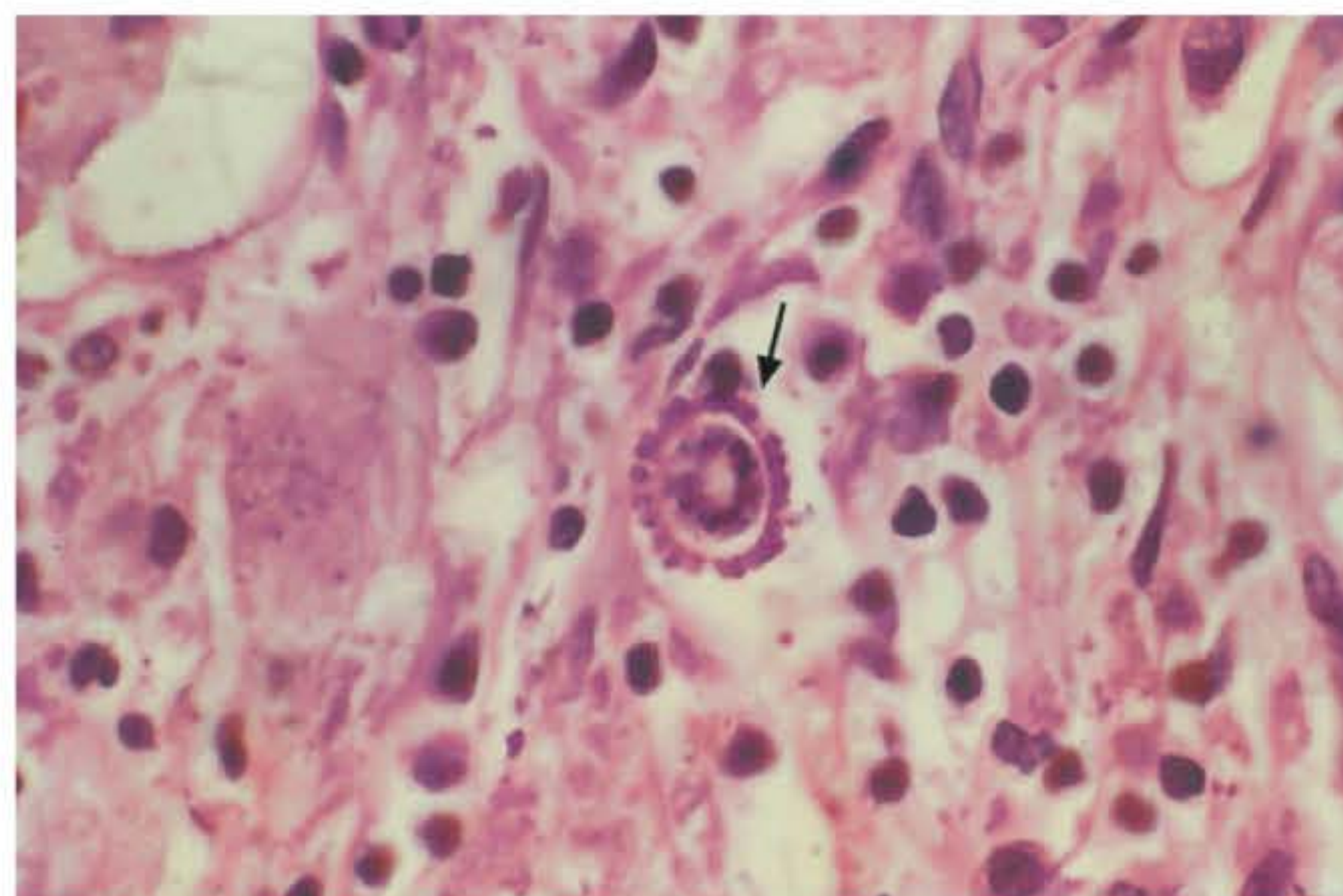
de evolução crônica (Figura 39.1). A artrite responde ao tratamento antifúngico básico, com evolução sem sequelas e sem deformidades.<sup>1</sup>

A prevalência do acometimento osteoarticular é variável, podendo ser o primeiro ou o único sistema acometido nessa doença.<sup>20</sup>

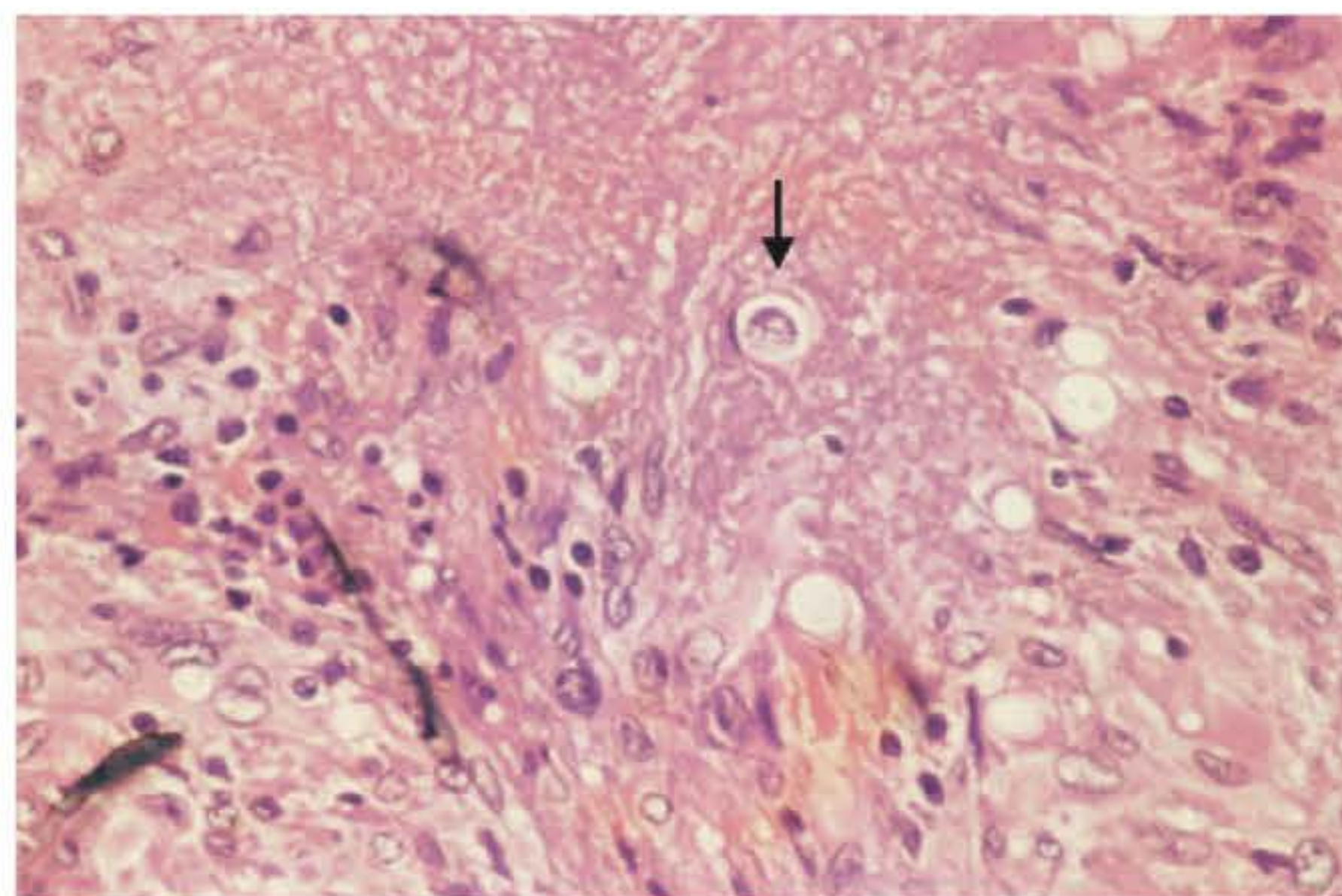
As lesões ósseas se iniciam pela camada medular, atingem a cortical e, finalmente, o periósteo (Figura 39.2). Em geral, o acometimento ósseo é assintomático, em alguns casos constituindo um achado radiológico.<sup>21</sup> As alterações radiológicas caracterizam-se por lesões osteolíticas nítidas, sem esclerose marginal e sem reação periosteal.<sup>20</sup> As lesões predominam no tórax (costelas e esterno), cintura escapular (clavícula e escápula) e membros superiores.<sup>21</sup>



**FIGURA 39.2** Periostite – *Paracoccidioides brasiliensis*.



**FIGURA 39.3** Esfregaço de líquido sinovial, evidenciando o *Paracoccidioides brasiliensis*, com aspecto de dupla hélice em leme (seta).



**FIGURA 39.4** Biópsia sinovial evidenciando processo inflamatório com granulomas e a presença do fungo *Paracoccidioides brasiliensis* (seta).

O líquido sinovial, inflamatório tipo II, apresenta cultura positiva (Figura 39.3) e, à histopatologia, observa-se sinovite granulomatosa, com visualização do fungo (Figura 39.4).<sup>1</sup>

## ASPERGILOSE

É uma infecção causada por qualquer espécie do gênero *Aspergillus*. Acredita-se na existência de mais de 600 espécies isoladas do solo, detritos vegetais, do ar atmosférico, alimentos e de lesões humanas e de animais.<sup>16</sup>

É um agente oportunista por excelência, podendo provocar colonização em cavidades preexistentes, infecção propriamente dita, processos alérgicos e intoxicações.<sup>16</sup>

São considerados pacientes de risco para aspergilose invasiva aqueles com leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de órgãos sólidos e pacientes com imunossupressão prolongada.<sup>22</sup>

Comumente, o *Aspergillus* causa infecções pulmonares, sinonassais e cerebrais. Infecções do sistema musculoesquelético são raras.<sup>22</sup>



A osteomielite é o tipo de acometimento mais frequente, observada, principalmente, nas vértebras, espaços discais, costelas e esterno.<sup>13</sup>

Neoplasias hematológicas, transplantes de células-tronco e infiltração articular com corticosteroide são as três condições médicas associadas com infecção articular por *Aspergillus fumigatus*. Os joelhos são as articulações mais acometidas, seguidos pelos ombros.<sup>23</sup>

O líquido sinovial mostra alta celularidade, com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos.<sup>23</sup>

O diagnóstico é estabelecido por isolamento do fungo no tecido afetado ou no líquido sinovial.<sup>13</sup>

Os achados radiológicos incluem edema difuso de partes moles e alterações típicas de osteomielite.<sup>13</sup>

## CANDIDÍASE

As leveduras do gênero *Candida* são consideradas um dos principais agentes causadores de infecção sistêmica de origem hospitalar e representam o principal fungo causador de infecção da corrente sanguínea. São encontradas no tubo gastrointestinal, em mais de 60% da população sadia, e as mulheres podem albergar essa levedura na vagina em torno de 20%-30%.<sup>24</sup>

A candidemia é uma doença, primariamente, do paciente imunodeprimido, debilitado e com períodos prolongados de internação.<sup>24</sup>

O acometimento dos ossos e das articulações é incomum.<sup>17</sup>

Em crianças, o comprometimento osteoarticular faz parte da doença disseminada. Pode ocorrer poliartrite envolvendo os joelhos, quadris, ombros, tornozelos, cotovelos e punhos, e lesões ósseas adjacentes, de localização metafisária.<sup>17</sup>

Há relatos de artrite por *Candida*, em adultos, após procedimentos de artrocentese, infiltração intra-articular com corticosteroides e artroplastia de joelho.<sup>17</sup>

## CRÍPTOCOCOSE

É uma micose profunda cosmopolita, de comportamento oportunista, causada por fungos pertencentes ao gênero *Cryptococcus*.<sup>25</sup> Ocorre mais frequentemente em homens (70% dos casos) e em adultos, a maioria entre 30-60 anos de idade. É rara no grupo pediátrico.<sup>25</sup>

A manifestação musculoesquelética mais frequente é a osteomielite, a qual ocorre em 5%-10% dos pacientes com infecção sistêmica. Os sintomas surgem semanas a três meses antes do diagnóstico. Qualquer osso pode ser acometido. As alterações radiográficas são inespecíficas, porém lesões osteolíticas, de margens irregulares, e pequena reação periosteal podem ser observadas. As lesões podem mimetizar tuberculose, blastomicose, coccidioidomicose ou sarcoma.<sup>13</sup>

A artrite é uma manifestação rara e, geralmente, secundária à extensão da osteomielite adjacente. A monoartrite é a apresentação mais comum, embora oligoartrite e poliartrite possam ocorrer. Joelhos, cotovelos, articulações esternoclaviculares, sacroilíacas e tornozelos são atingidos. O curso é subagudo ou crônico. Os achados radiológicos incluem edema sinovial e lesões líticas, indicativas de osteomielite do osso contíguo. Os achados histopatológicos incluem sinovite, aguda ou crônica. O diagnóstico é feito por isolamento do fungo na biópsia ou no líquido sinovial.<sup>13</sup>

## ARTRITES CAUSADAS POR MICOBACTÉRIAS

### HANSENÍASE

É uma moléstia infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, o qual acomete, inicialmente, o sistema nervoso periférico e, posteriormente, a pele. Na maioria dos doentes brasileiros, também acomete outros órgãos e sistemas, exceto o sistema nervoso central.<sup>26</sup>

Continua sendo um sério problema de saúde pública e é endêmica em várias áreas do globo. Ocorre em qualquer faixa social, porém predomina nas camadas socioeconômicas mais desfavorecidas.<sup>26</sup>

As manifestações reumatológicas (Tabela 39.2) são observadas em ¾ dos pacientes e consideradas a terceira manifestação mais frequente da doença, após as dermatológicas e neurológicas.<sup>27-29</sup>

Na prática clínica, a diferenciação entre hanseníase e AR e outras doenças reumatológicas é difícil, principalmente quando a poliartrite é a manifestação inicial, em locais não endêmicos da doença.<sup>27</sup>

Na literatura, a frequência de artrite apresenta grande variabilidade, entre 1%-77%, provavelmente devido a diferenças metodológicas.<sup>29</sup>

A patogênese do envolvimento articular não está ainda bem esclarecido. Os mecanismos propostos incluem estados reacionais (tipo I e tipo II), infiltração direta da sinóvia e neuropatia periférica sensitiva, ocasionando a destruição articular.<sup>30</sup>

O envolvimento articular pode ser dividido em quatro grupos: artropatia de Charcot, artrite séptica, poliartrite aguda do estado reacional e artrite crônica.<sup>30</sup>

A artropatia de Charcot, também conhecida como artropatia neuropática, é caracterizada por deslocamento articular, fraturas patológicas e deformidades, geralmente das articulações dos tornozelos e joelhos. Aparece em 10% dos pacientes com a infecção.<sup>30</sup>

A artrite do estado reacional tem início agudo, é poliarticular, simétrica, e acomete pequenas articulações das mãos e pés, assemelhando-se à AR. Raramente, joelhos, tornozelos, ombros e cotovelos são afetados.<sup>30</sup> A artrite associada ao eritema nodoso (reação tipo 2) pode preceder, acompanhar ou suceder a reação; tem início abrupto e é acompanhada de dor importante, rigidez matinal e imobilidade funcional. Frequentemente evolui sem sequelas, exceto quando ocorre fratura.<sup>27</sup>

Edema doloroso, de início agudo, sobre o dorso das mãos, acompanhado de restrição dos movimentos, e nódulos ao longo dos tendões extensores podem ser observados.<sup>30</sup>

**TABELA 39.2** Hanseníase – síndromes reumáticas\*

- Poliartrite aguda, com eritema nodoso
- Poliartrite aguda reumatoide-símile, sem eritema nodoso
- Monoartrite aguda
- Oligoartrite aguda
- Mão edematosa ou “suculenta”
- Vasculite cutânea, com ou sem fenômeno de Lúcio
- Junta de Charcot
- Artrite séptica/osteomielite

\*Modificada de Bocanegra e Pernambuco (1994-1998).



Poliartrite simétrica crônica, semelhante à AR, não associada ao estado reacional, também é descrita. Além da similaridade da inflamação articular entre as duas doenças, deformidades articulares podem mimetizar AR, como a deformidade em pescoço de cisne, a atrofia interóssea e o desvio ulnar. As partes moles das mãos e pés podem inflamar agudamente, apresentando edema. Quando associado ao ombro doloroso, o quadro mimetiza a síndrome ombro-mão.<sup>28</sup>

A sacroileíte, embora rara, é descrita.<sup>28</sup> Tenossinovite, com ou sem parestesia ou espessamento de nervos, acompanhada de artrite, é altamente sugestiva de doença hansênica.<sup>30</sup>

As alterações radiológicas são consequência de injúrias específicas e inespecíficas. Lesões bacilíferas podem ocasionar periostite, osteíte e osteomielite, principalmente nas mãos e pés. As lesões iniciais incluem erosões superficiais da falange distal, áreas de rarefação, edema fusiforme de partes moles. A osteoporose pode ser difusa, localizada ou periarticular e pode se complicar com fraturas.<sup>27</sup>

Vários autoanticorpos podem ser detectados no soro de pacientes hansênicos, dentre os quais FR, FAN, antitireoglobulina, anti-DNA nativo, crioglobulinas e imunocomplexos circulantes. A presença desses autoanticorpos parece, na maioria das vezes, acontecer apenas como parafenômeno da doença, não exercendo um papel na autoimunidade.<sup>28</sup>

O tratamento inclui, além da poliquimioterapia, o uso de analgésicos e AINHS. Os corticosteroides em altas doses estão indicados em casos de lesões ósseas, lesões cutâneas ulceradas e quando houver concomitância de osteoartrite com neurite, orquiepididimite ou comprometimento ocular. O uso concomitante de talidomida é excelente no controle das lesões cutâneas reacionais, mas tem pouca utilidade isoladamente para a artrite.<sup>31</sup>

No Brasil, destaca-se o trabalho do Dr. J. C. A. Pernambuco, o qual caracterizou os aspectos clínicos, evolutivos, laboratoriais e radiográficos de 43 pacientes com hanseníase em estado reacional. Por sua importância, registramos algumas de suas conclusões:<sup>32</sup>

- A artropatia inflamatória só ocorre nas fases reacionais, podendo ser verificada em todas as formas clínicas, exceto no grupo indeterminado e tuberculoide tórpido.
- As artrites com eritema nodoso e das reações dimorfas são as mais frequentes.
- A artropatia inflamatória, na reação hansênica virchowiana e na forma tuberculoide reacional, é muito rara.
- A artropatia inflamatória pode ser mono/oligo/poliarticular, geralmente acompanhada de manifestações cutâneas do tipo eritema nodoso ou polimorfo, que podem preceder ou surgir concomitantes ao quadro articular.
- As alterações laboratoriais são inespecíficas. As provas de atividade inflamatória estão elevadas, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa. As reações imunológicas humorais, do tipo fator antinuclear (FAN) e reumatoide (látex), podem ser positivas em 30%, e a pesquisa de célula LE é sempre negativa. O estudo radiológico também é incomparável, podendo-se evidenciar alterações como aumento de partes moles, osteopenia justarticular, lise óssea periarticular e periostite.

- O tratamento com anti-inflamatórios não hormonais, corticoide em doses baixas e talidomida é o ideal. A utilização de corticoide em doses altas só está indicada quando houver concomitância clínica de neurite grave, orquiepididimite, envolvimento ocular e não “reacional”.
- O prognóstico e a evolução são favoráveis, com cura sem sequelas, exceto se houver fraturas patológicas. Apesar de serem frequentes as recidivas, não são observadas formas crônicas.

## TUBERCULOSE

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais importantes, e ocasiona 2-3 milhões de mortes, anualmente, no mundo todo.<sup>33</sup>

Aproximadamente 80% dos casos novos ocorrem nos países do sudeste da Ásia, África Subsariana e Europa Ocidental.<sup>34</sup>

A tuberculose continua sendo um problema de saúde pública em nosso meio. O serviço de epidemiologia e estatística da superintendência da Campanha Nacional contra a Tuberculose, do Ministério da Saúde, confirma 30-40 milhões de pessoas infectadas em nosso país, existindo cerca de 500.000 pessoas com doença ativa. Em 2010, foi a causa de morte de 4.600 pessoas.<sup>35</sup>

Cerca de 10%-11% dos casos extrapulmonares envolvem os ossos e articulações. A prevalência global de tuberculose osteoarticular latente é de 19-38 milhões. O acometimento é, principalmente, vertebral (50% dos casos) ou articular. Pode também causar osteomielite e doença de partes moles.<sup>34</sup>

O acometimento de articulações periféricas e tendões é infrequente, e, se não tratado adequadamente, pode causar destruição articular e tendinosa, assim como disseminação da infecção para bursas, músculos e outras partes. O acometimento pulmonar ativo é observado em menos de 50% dos casos.<sup>36</sup>

A infecção óssea e articular é, quase sempre, resultante de disseminação hematogênica, através de canais vasculares, a partir de um foco primário, principalmente pulmões, linfonodos ou outras vísceras. O curso da sinovite tuberculosa é insidioso, e a progressão para dano articular é mais lento do que em uma infecção piogênica, em virtude de o *Mycobacterium* não produzir colagenase.<sup>34</sup>

São considerados fatores de risco para acometimento osteoarticular:<sup>34</sup>

- **Nível socioeconômico:** em regiões endêmicas, a doença acomete crianças, jovens e adultos de meia-idade. Em regiões não endêmicas, acomete idosos, moradores de rua, presidiários, alcoolátras e imigrantes.
- **Indivíduos imunocomprometidos:** nesse grupo, estão incluídos os indivíduos com infecção pelo HIV, com diabetes mellitus, má nutrição, alcoolismo, doenças debilitantes (insuficiência renal crônica, diálise, pneumoconiose, cirrose hepática e neoplasia), pacientes em uso de corticoides, em hemodiálise e em uso de drogas citotóxicas ou imunossupressoras.
- **Fatores locais:** trauma cirúrgico, uso de drogas endovenosas e doença óssea ou articular preexistente, como AR, LES, Sjögren, gota, uso de próteses e osteonecrose do quadril em pacientes com leucemia.



## Apresentações clínicas

### VERTEBRAL

O acometimento vertebral foi descrito em 1779 por Percival Pott e é observado em menos de 1% dos pacientes com tuberculose.<sup>37</sup>

A região toracolombar é o local mais comum de envolvimento, mas qualquer parte da coluna pode ser afetada. A incidência de complicações neurológicas varia de 10%-43%.<sup>37</sup>

Existem duas formas de tuberculose vertebral: a forma clássica de espondilodiscite e a forma atípica de espondilite sem envolvimento discal.<sup>37</sup>

Nos adultos, o envolvimento do disco intervertebral é secundário à disseminação da infecção adjacente, enquanto, nas crianças, o envolvimento pode ser primário, devido à vascularização natural do disco.<sup>37</sup>

A lesão básica na doença de Pott é uma combinação de osteomielite e artrite, geralmente afetando mais de uma vértebra.<sup>37</sup>

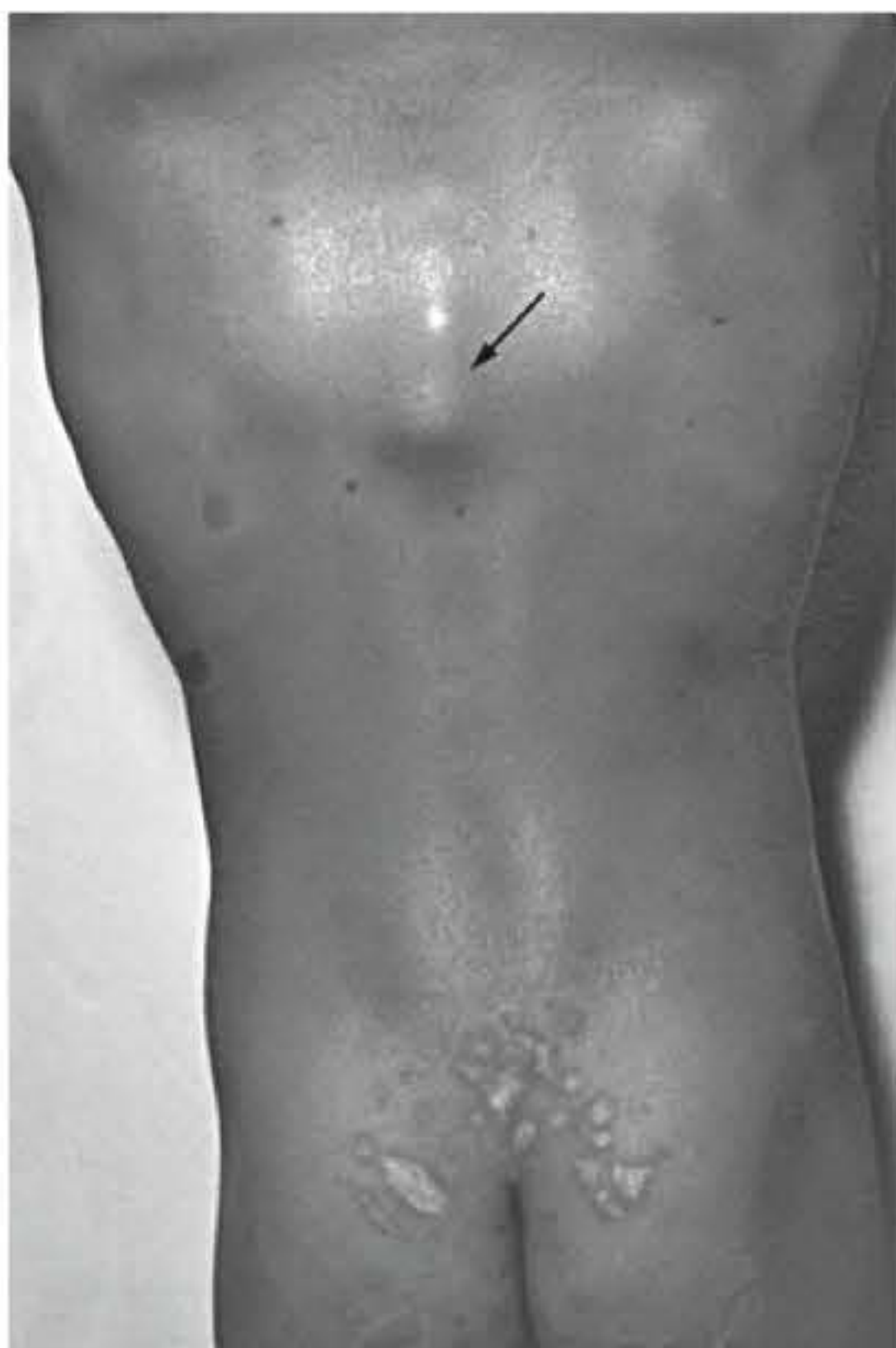
A tuberculose vertebral pode ocasionar destruição óssea progressiva, levando a colapso vertebral e cifose; formação de abscesso, devido à extensão da infecção aos ligamentos adjacentes e partes moles; estreitamento do canal vertebral, por abscesso ou tecido de granulação; e invasão dural direta, resultando em compressão medular e déficits neurológicos.<sup>37</sup>

As manifestações clínicas típicas incluem dor local, rigidez e espasmo muscular, abscesso frio, giba (Figura 39.5) e deformidade proeminente. O abscesso frio desenvolve-se lentamente e é caracterizado por ausência de dor e outros sinais inflamatórios.<sup>38</sup>

A progressão da doença é lenta e insidiosa, com duração de meses a anos, em média 4-11 meses.<sup>38</sup>

Os sintomas constitucionais estão presentes em 20%-30% dos casos e constituem-se de fraqueza, perda de peso, inapetência, sudorese noturna, febre vespertina, dor generalizada e fadiga.<sup>38</sup>

A dor é o sintoma mais frequente, variando de intensidade e localizando-se no sítio envolvido, mais comumente na região



**FIGURA 39.5** Giba pótica angular. Coluna dorsal.



**FIGURA 39.6** Aumento de partes moles na coluna dorsal, com formação do abscesso paravertebral, visto no mal de Pott.

torácica. Pode ser agravada por movimentos, tosse e suporte de peso, devido à ruptura do disco, instabilidade, compressão neurológica ou fratura patológica. Dor crônica pode ser observada em 61% dos pacientes.<sup>38</sup>

Os déficits neurológicos são comuns com o envolvimento torácico e cervical, e, se não tratados, podem evoluir para paraplegia ou tetraplegia. A incidência varia de 23%-76%. O nível de envolvimento da medula determina a extensão das manifestações neurológicas.<sup>38</sup>

A formação de um abscesso frio, em volta da lesão vertebral, é comum e pode atingir grandes dimensões (Figura 39.6). Sua localização depende da região da coluna afetada e pode atingir regiões extravertebrais.<sup>38</sup>

A cifose vertebral é a deformidade mais comum e ocorre quando as lesões envolvem a coluna torácica. Sua gravidade depende do número de vértebras acometidas. O acometimento da região atlantoaxial pode se manifestar como torcicolo.<sup>38</sup>

### ARTRITE PERIFÉRICA

As articulações periféricas constituem o segundo sítio mais comum de acometimento na tuberculose osteoarticular.<sup>34</sup>

A apresentação clínica característica é de monoartrite crônica, de grandes ou médias articulações, principalmente joelho (Figura 39.7) e quadril. As articulações das sacroilíacas, ombros, cotovelos, tornozelos, carpo e tarso também podem ser envolvidas.<sup>34</sup>

Em áreas não endêmicas, a doença é descrita principalmente em homens não brancos, na quarta ou quinta década de vida, e atinge as articulações dos membros superiores.<sup>34</sup>

O quadril é acometido em 15% de todos os casos. A idade comum de apresentação é na segunda e terceira décadas de vida. O paciente se queixa de dor na virilha, joelho ou coxa, com limitação aos movimentos. Atrofia da musculatura glútea é comum.<sup>34</sup>

O joelho é o terceiro sítio mais comum de envolvimento. Observa-se predominantemente doença sinovial, mas muitos pacientes desenvolvem doença sinovial e óssea. A dor, de caráter insidioso, é a apresentação comum. Inchaço articular é descrito em 10%. Claudicação e limitação dos movimentos também são comuns. O espasmo muscular e a efusão sinovial resultam em deformidade de flexão da articulação.<sup>34</sup>





**FIGURA 39.7** Artrite crônica por tuberculose. Observar o aumento de volume.

O envolvimento da articulação sacroilíaca é observado em 7%-10% dos casos, geralmente sem qualquer outra evidência da doença (Figura 39.8). É usualmente unilateral. Clinicamente, se manifesta com dor na nádega e região lombar, e pode apresentar curta duração ou durar mais de um ano. A dor é contínua e pode ocasionar distúrbios no sono. Muitos pacientes têm sintomas constitucionais.<sup>34</sup>

Dentre as articulações periféricas, em 8%-10% dos pacientes, observa-se envolvimento dos pés ou tornozelos. Os cotovelos e punhos também podem ser acometidos. O abscesso frio pode ser encontrado na doença tardia. Os sintomas constitucionais podem estar presentes. O dano articular frequente resulta em instabilidade.<sup>34</sup>



**FIGURA 39.8** Lesão lítica na articulação sacroilíaca.

### OSTEOMIELOTE/DACTILITE

A osteomielite compreende 2%-3% da tuberculose osteoarticular. É comumente observada em ossos curtos, como metacarpos, metatarsos e falanges.<sup>34</sup>

A infecção inicia-se insidiosamente na diáfise, causando edema fusiforme e doloroso. A pele sobrejacente torna-se lisa e brilhante.<sup>34</sup>

A dactilite pode ser observada em crianças debilitadas.<sup>34</sup>

### DOENÇA DE PONCET

Caracteriza-se por poliartrite associada a tuberculose extrapulmonar, sem evidência de envolvimento bacteriano dentro da articulação. A doença predomina em adolescentes e adultos jovens, principalmente em mulheres. Clinicamente, manifesta-se com febre, sintomas constitucionais e artrite aguda ou subaguda de grandes articulações.<sup>34</sup>

Geralmente, o sítio extrapulmonar da doença é representado pelos linfonodos, descrevendo-se o acometimento cervical, supraclavicular, axilar, mediastinal, hilar, paratraqueal e retroperitoneal.<sup>34</sup>

### ENTESITE

O envolvimento dos tendões e das enteses é relatado na literatura.<sup>39</sup>

Não se sabe se a infecção da entese tem início pelo osso ou pelo tendão. Sugere-se a possibilidade de acometimento inicial do osso e disseminação secundária para o tendão.<sup>39</sup>

A lesão da entese inicia-se como entesite (estágio 1), progride para entese-osteíte (estágio 2) e para enteso-osteomielite (estágio 3).<sup>39</sup>

Inicialmente, o paciente apresenta-se com dor e edema local. Posteriormente, observa-se erosão e formação de sequestro ósseo.<sup>39</sup>

### Diagnóstico

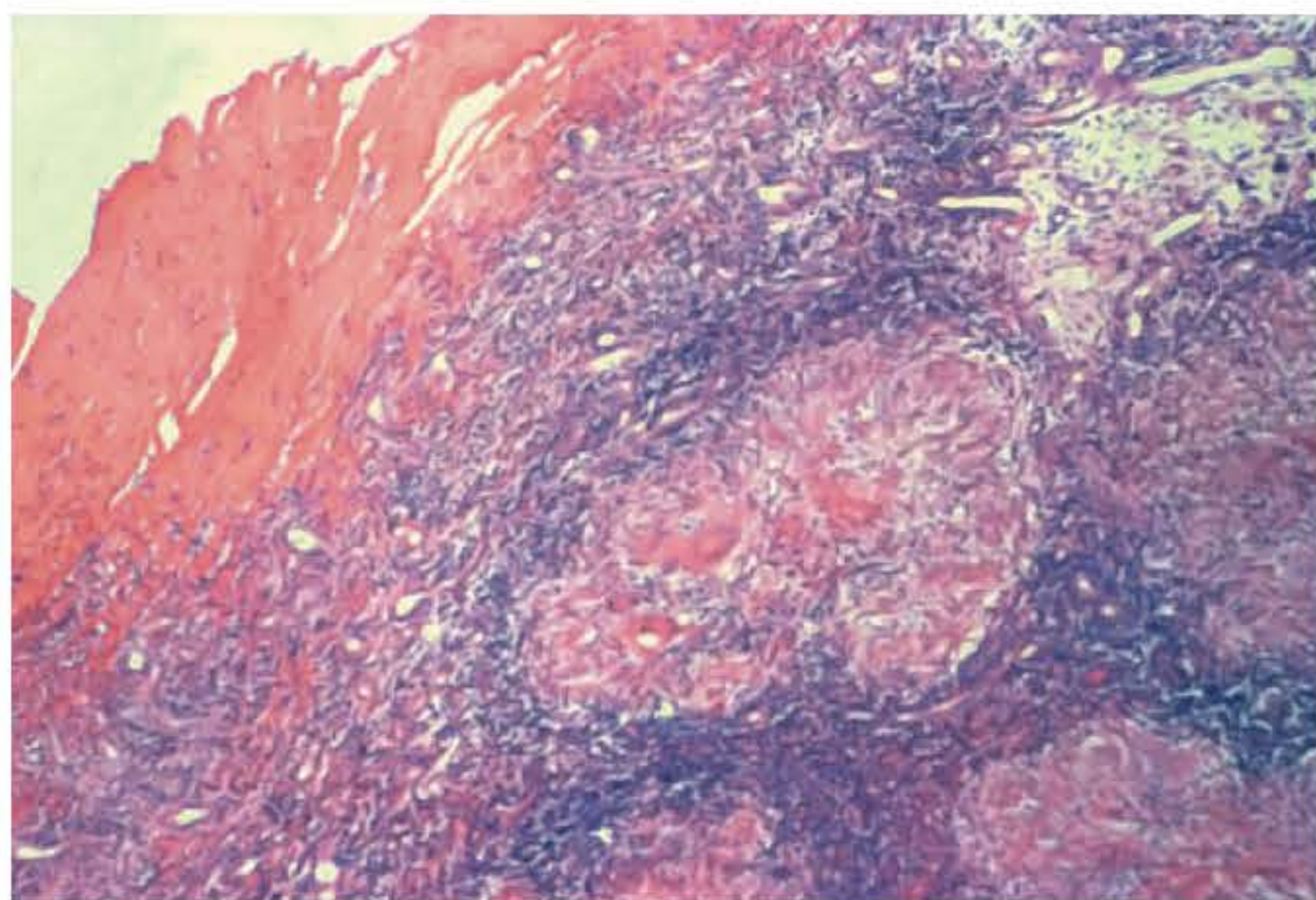
Nenhum marcador parece útil para o diagnóstico da tuberculose com comprometimento articular. A biópsia aberta da sinóvia é o método mais sensível para obtenção do material para estudo histológico. O quadro é o do granuloma clássico (Figura 39.9). O diagnóstico é definitivo apenas com o encontro do bacilo (Tabela 39.3).<sup>40</sup>

A análise do líquido sinovial mostra aumento das proteínas e diminuição da glicose. A citologia revela, nas fases iniciais, baixa celularidade, com predomínio linfocitário. A bacteriologia é positiva em, aproximadamente, 20% para a baciloscopia direta e próximo de 90% para a cultura do líquido sinovial.<sup>40</sup>

Radiologicamente, a artrite tuberculosa caracteriza-se pela tríade de Phemister: osteoporose periarticular, erosões ósseas localizadas periféricamente e diminuição gradual do espaço articular (Figura 39.10). Nas regiões metatarsianas, metacarpianas, falanges, tíbia e ulna, observa-se formação óssea subperiosteal circundando as áreas líticas.<sup>34</sup>

Na tuberculose vertebral, a RM é o método de imagem de escolha, sendo mais sensível do que a radiografia simples e mais específica do que a TC. A RM facilmente demonstra o envolvimento dos corpos vertebrais, destruição do disco, abscesso frio, colapso vertebral e deformidades vertebrais (Figura 39.11). Nas fases iniciais, observa-se somente degeneração do disco e alteração





**FIGURA 39.9** Sinovite granulomatosa tuberculosa.

da intensidade do sinal da vértebra, alterações estas que não são suficientemente diagnósticas. A formação de abscessos e a expansão do tecido de granulação adjacente para o corpo vertebral são altamente sugestivas de tuberculose vertebral.<sup>38</sup>

### Tratamento

As bases para a terapêutica da tuberculose extrapulmonar são as mesmas já definidas para a tuberculose pulmonar. O tratamento medicamentoso utiliza os esquemas normatizados no país, com pequenas variações no que diz respeito a sua duração.<sup>40</sup>

As drogas usadas nos esquemas padronizados são a isoniazida (H), a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E).<sup>41</sup>

Em 2009, o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose recomendou a inclusão do etambutol para adultos e adolescentes (>10 anos de idade) no tratamento de primeira linha da tuberculose no Brasil. Desse modo, está recomendado o uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol na primeira fase do tratamento, durante dois meses, seguidos de rifampicina e isoniazida durante quatro meses, mantendo dessa forma o regime de curta duração de seis meses<sup>41</sup> (Tabela 39.4).

Nos casos de tuberculose extrapulmonar, o tempo de tratamento poderá ser prolongado, na sua segunda fase, por mais três meses.<sup>41</sup>

### CIRURGIA

Na tuberculose vertebral, há controvérsias sobre o real papel da cirurgia no tratamento. Aproximadamente 40% dos casos com

**TABELA 39.3** Exames subsidiários no diagnóstico da artrite tuberculosa

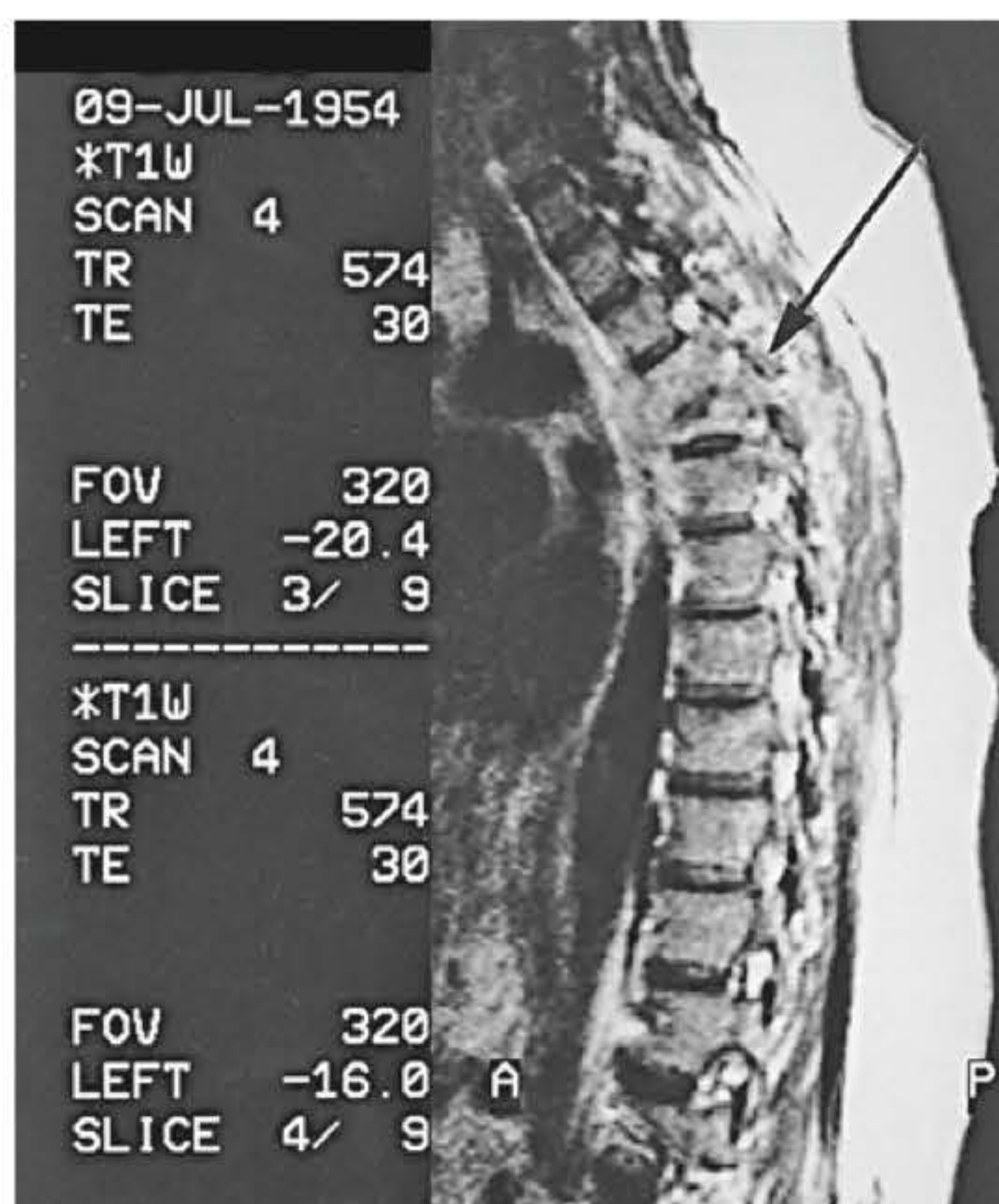
- **Hemograma:** pode ocorrer linfomonocitose.
- **Provas de atividade inflamatória:** geralmente alteradas.
- **Teste tuberculínico:** reator forte, na grande maioria dos casos.
- **Sinoviograma:** líquido sinovial tipo II inflamatório. Coloração e/ou cultura para BK.
- Imagem.
- **Biópsia sinovial e/ou óssea:** histologia convencional, coloração e cultura para BK



**FIGURA 39.10** Aspecto radiológico característico da tuberculose osteoarticular no joelho: lise óssea epifisária lateral; pinçamento intra-articular; osteopenia justarticular (tríade de Phemister).

paraplegia apresentam recuperação com tratamento antituberculoso, repouso e/ou tração. A cirurgia está indicada nos casos de lesões panvertebrais, doença refratária, cifose grave, com evolução para déficit neurológico, deterioração ou ausência de melhora clínica.<sup>38</sup>

Na tuberculose articular, a presença de resposta insatisfatória ao tratamento pode indicar sinoviectomia subtotal associada a desbridamento do tecido infectado. Drenagem ou lavagem artroscópica pode ser necessária para a remoção do material purulento. O desbridamento ósseo é indicado somente quando



**FIGURA 39.11** Ressonância magnética em T1 da coluna dorsal em mal de Pott mostrando abscesso paravertebral e lesões líticas em corpos vertebrais.



**TABELA 39.4** Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (adaptada do Ministério da Saúde, 2011)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20-35 kg 36-50 kg > 50 kg	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos	2
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula 300/200 ou 150/100	20-35 kg 36-50 kg > 50 kg	1 comp ou caps 300/200 mg 1 comp ou caps 300/200 mg + 1 comp ou caps 150/100 mg 2 comp ou cáps 300/200 mg	4

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

o envolvimento ósseo periarticular é extenso. O abscesso frio pode necessitar de repetidas aspirações ou drenagem.<sup>34</sup>

### Tuberculose e anti-TNF

O *Mycobacterium tuberculosis* pode persistir dentro do hospedeiro humano por anos ou até por toda a vida sem causar doença, ocasionando uma síndrome conhecida como infecção latente.<sup>42</sup>

Em 2008, a OMS relatou que cerca de um terço da população mundial apresenta infecção tuberculosa latente e, aproximadamente, 10% das pessoas imunocompetentes, com infecção latente, vão desenvolver tuberculose ativa.<sup>42</sup>

Os tratamentos com anti-TNF são reconhecidos como fator de risco para reativação de tuberculose latente. Os estudos de farmacovigilância têm confirmado que o anti-TNF aumenta o risco de tuberculose e que o infliximabe e o adalimumabe apresentam maior risco do que o etanercepte. Essas diferenças podem ser explicadas, em parte, por diferenças no mecanismo de ação, biologia e cinética entre as medicações.<sup>42</sup>

As manifestações clínicas de tuberculose ativa, em pacientes tratados com anti-TNF, assemelham-se às reportadas em pacientes imunocomprometidos.<sup>42</sup>

### ARTRITE CAUSADA POR *TREPONEMA PALLIDUM* (SÍFILIS)

A sífilis, também denominada lues, é uma doença infectocontagiosa, com manifestações cutâneas e sistêmicas, evolução crônica e transmissão predominantemente sexual. A transmissão congênita ocorre por via transplacentária ou hematogênica. O agente etiológico é o *Treponema pallidum*.<sup>43</sup>

É mais frequente em adultos sexualmente ativos, principalmente na faixa etária de 20-29 anos, seguida de adolescentes e pessoas de meia-idade. A doença não tem predileção racial ou por gênero, associando-se a fatores socioeconômicos, condições higiênicas precárias e, principalmente, comportamento sexual de risco.<sup>43</sup>

As manifestações da doença são classicamente divididas em estágios de ocorrência, com cada estágio tendo sinais e sintomas peculiares e relacionados ao tempo de ocorrência e resposta antígeno-anticorpo. Os estágios são: primário, secundário, latente, terciário e congênito.<sup>44</sup>

O estágio primário representa a infecção local no sítio de inoculação do organismo, com aparecimento de uma pápula local. A ulceração dessa pápula produz o clássico cancro da sífilis. Os cancos podem ser encontrados na genitália, no ânus, nos lábios e

na boca. Linfadenomegalia regional geralmente está presente. Os cancos resolvem-se espontaneamente dentro de 3-6 semanas.<sup>44</sup>

Cerca de 25% dos pacientes com infecção não tratada desenvolvem sífilis secundária, dentro de 4-6 semanas após a lesão primária. Os sintomas da fase secundária incluem erupção cutânea generalizada, febre, linfadenomegalia generalizada, fraqueza, alopecia, meningite asséptica, uveíte e outros.<sup>44</sup>

No terceiro estágio, denominado latente, os pacientes infectados não apresentam sintomas, mas a sorologia é positiva.<sup>44</sup>

O quarto estágio, denominado terciário, pode ocorrer após sífilis primária, secundária ou latente. Ocorre um ano após a infecção inicial ou até 25-30 anos mais tarde. Pode acometer o SNC, o sistema cardiovascular, a pele ou as mucosas. A goma (lesão ulcerativa nodular) é a lesão clássica da fase terciária. As manifestações neurológicas incluem *tabes dorsalis*, paralisias ou demência. As manifestações cardiovasculares incluem aortite, aneurisma e regurgitação aórtica.<sup>44</sup>

As manifestações musculoesqueléticas descritas na sífilis são:<sup>45</sup>

- Congênita
  - Osteocondrite.
  - Osteíte diafisária.
  - Periostite.
  - Dactilite.
  - Goma óssea.
- Secundária
  - Poliartralgia.
  - Poliartrite.
  - Tenossinovite.
  - Lombalgia com espondilite e sacroileíte.
  - Osteíte.
  - Periostite.
- Terciária
  - Artrite crônica.
  - Atrite com goma.
  - Artropatia neurológica.

Na sífilis congênita precoce, a lesão mais frequente é a osteocondrite (Figura 39.12), que geralmente é justaepifisária e provoca edema periarticular, principalmente nos membros superiores. Pode ocorrer fratura ou completa separação epifisária.<sup>46,47</sup>

A outra forma de sífilis congênita precoce, a dactilite, ocorre entre o primeiro e o terceiro ano de idade, e atinge dedos e artelhos, simulando AIJ.<sup>46,47</sup>

Na sífilis congênita tardia, pode-se observar sinovite, de evolução insidiosa, acompanhada de derrame, de aparecimento nos joelhos, às vezes em cotovelos e até poliarticular. Nessa fase,



também se pode observar alterações semelhantes à sífilis terciária, como necrose asséptica, artropatia de Charcot e espondilite.<sup>46,47</sup>

Poliartralgia é observada em 10% dos casos de sífilis secundária. Raramente se observa artrite simétrica dos punhos, tornozelos, joelhos, MCF e IFP, simulando artrite reumatoide (Figura 39.13). Febrícula é descrita em 40% dos casos.<sup>45</sup>

Quadro migratório e monoarticular pode ser encontrado.<sup>48</sup>

A tenossinovite é uma manifestação frequente, ocasionando confusão diagnóstica com outras artrites subagudas, principalmente AR.<sup>46,47</sup>

Nessa fase, observam-se lesões extra-articulares, como as lesões cutâneas maculopapulares, localizadas no tronco, regiões palmares e plantares, imprescindíveis para o diagnóstico.<sup>46,47</sup>

A osteíte está presente em 1%-9% dos casos de sífilis secundária e pode atingir os ossos do crânio, principalmente frontal e parietal, as clavículas e o esterno. O acometimento dos ossos longos é raro.<sup>45</sup>

As lesões ósseas associam-se a dor localizada ou à palpação de nódulos elásticos sobre a superfície óssea.<sup>45</sup>

Na forma terciária, pode ocorrer sinovite crônica gomosa, espondilite ou neuroartropatia (Charcot). A artrite gomosa é a forma mais comum, com aumento de volume difuso ou localizado, em grandes articulações, com ou sem dor, e que pode supurar.<sup>46,47</sup>

Na coluna vertebral, a predileção das lesões, como osteíte e periostite, é para a região cervical, mas podem ser encontradas em todos os segmentos.<sup>46,47</sup>

A desmielinização tabética leva à degeneração, principalmente dos joelhos, e é mais comum no sexo masculino.<sup>46,47</sup>

## DIAGNÓSTICO

- **Microscopia direta:** A pesquisa do *T. pallidum* em material coletado de lesão cutaneomucosa, de biópsia ou autópsia, é um procedimento que apresenta sensibilidade de 70%-80%.<sup>49</sup> A preparação e a observação em campo escuro, imediatamente após a coleta, permitem visualizar os treponemas móveis. Quando a observação não pode ser realizada após a coleta, a imunofluorescência indireta está indicada.<sup>49</sup>
- **Sorologia não treponêmica (VDRL):** Indicada para o diagnóstico e o seguimento terapêutico, devido à propriedade de ser passível de titulação. A sensibilidade do teste, na

fase primária, é de 78%, elevando-se nas fases secundária (100%) e latente (cerca de 96%). A especificidade do teste é de 98%.<sup>49</sup>

- **Sorologia treponêmica (FTA-abs; TPHA – hemaglutinação; imunofluorescência):** são testes específicos, úteis para confirmação do diagnóstico. A sensibilidade dos testes na sífilis adquirida é de 84% na fase primária, de 100% nas fases secundária e latente, e de cerca de 96% na fase terciária.<sup>49</sup>

## TRATAMENTO

- **Sífilis adquirida:**
    - Primária<sup>43,49</sup>

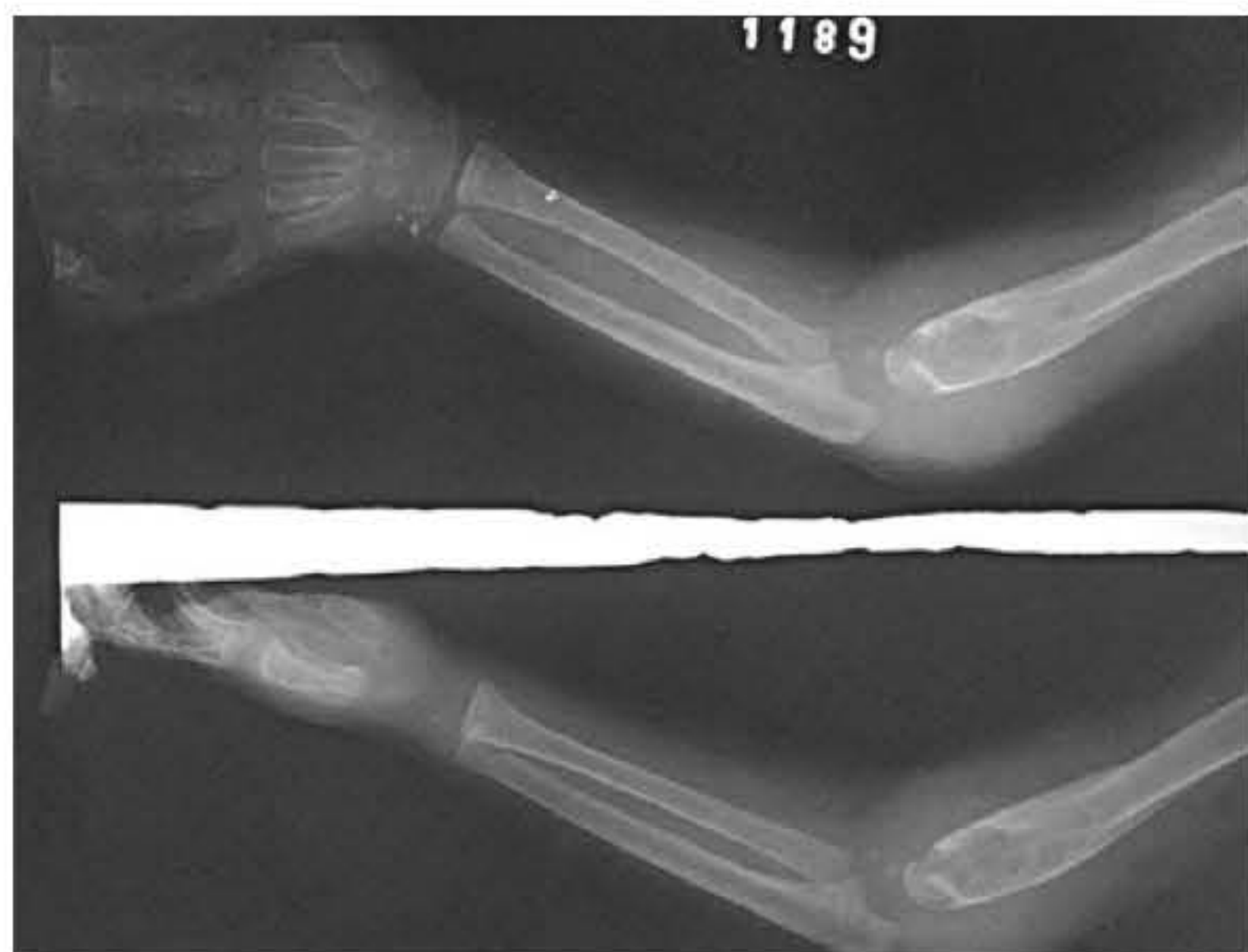
Penicilina G benzatina, 2.400.000 UI, IM, em dose única – 1.200.000 UI em cada glúteo.

– Pacientes alérgicos à penicilina:  
Tetraciclina ou eritromicina – 500 mg, VO, 4 vezes/dia, durante 15 dias.  
Ceftriaxona – 250 mg ou 1 g diário, a cada dois dias, durante 10 dias.
    - Recente, secundária e latente<sup>43,49</sup>

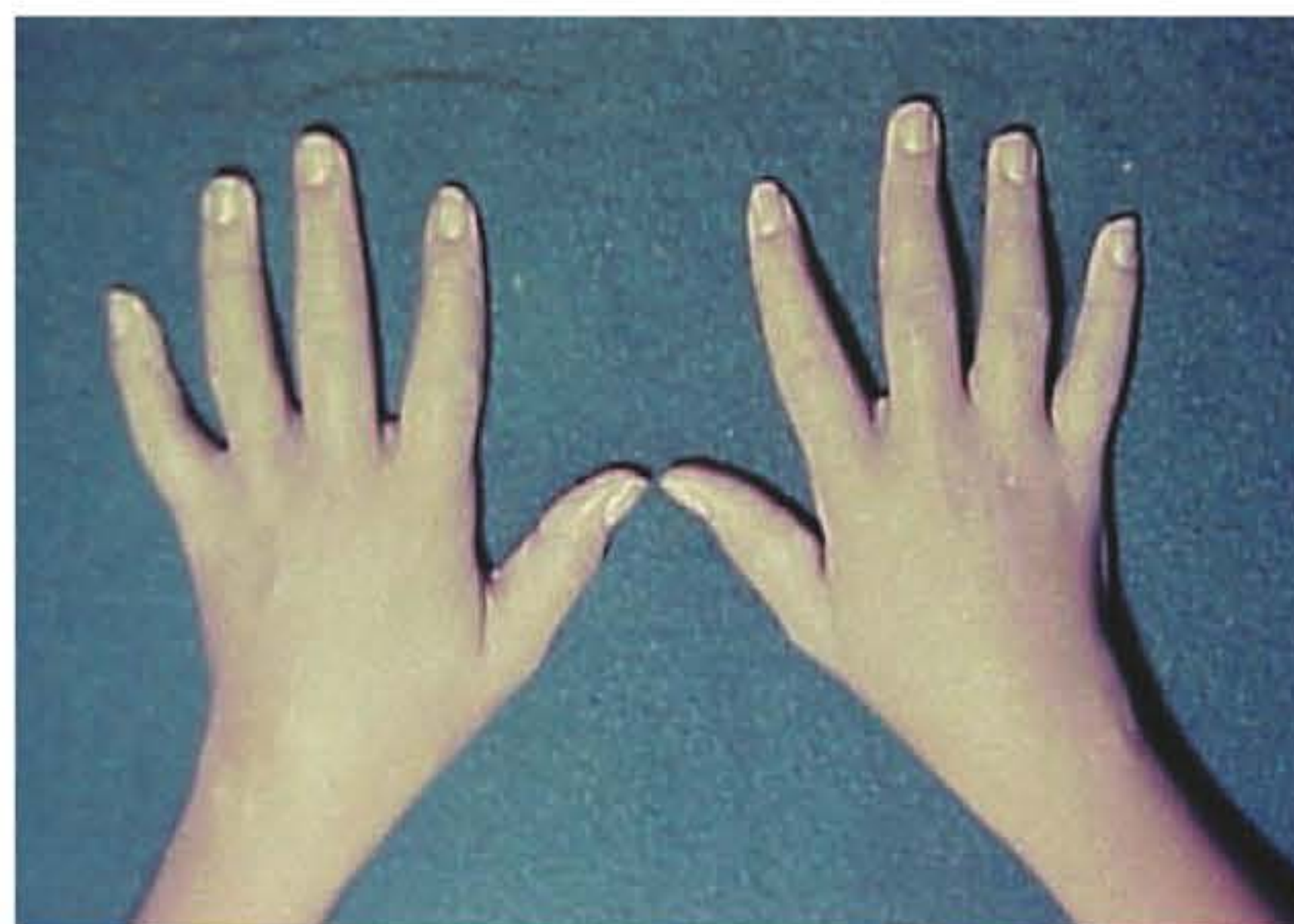
Penicilina G benzatina, 2.400.000 UI, IM, uma vez por semana, durante duas semanas, na dose total de 4.800.000 UI.

– Pacientes alérgicos à penicilina:  
Tetraciclina ou eritromicina durante 30 dias.
    - Tardia, latente e terciária<sup>49</sup>

Penicilina G benzatina, 2.400.000 UI, IM, uma vez por semana, durante 3 semanas, na dose total de 7.200.000 UI.
  - **Neurosífilis:**<sup>43</sup>
    - **Sintomática:** tratamento hospitalar com penicilina G cristalina, 4.000.000 UI, EV, 4/4 horas, durante 15 dias.
    - **Assintomática:** tratamento ambulatorial, com penicilina G procaína, 600.000 UI, IM, em dose única, diária, durante 20 dias.
      - Pacientes alérgicos à penicilina:
      - Cloranfenicol – 500 mg, VO, 6/6 horas, durante 15 dias.
- OU
- Doxiciclina – 100 mg, VO, 12/12 horas, durante 15 dias.



**FIGURA 39.12** Osteíte em metáfise distal do úmero na sífilis congênita. Notar aumento de partes moles do cotovelo.



**FIGURA 39.13** Sinovite dos punhos e IFPs e descamação cutânea de alguns dedos, no secundarismo sífilítico.



- **Sífilis congênita no período neonatal (antes de 28 dias):**<sup>49</sup>
  - Recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada:
    - Na presença de alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas: Penicilina G Cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, EV, a cada 12 horas (nos primeiros sete dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias.
    - OU
    - Penicilina G Procaína, 50.000 UI/Kg, dose única diária, IM, durante 10 dias.
  - Na presença de alteração liquórica: Penicilina G Cristalina, na dose de 50.000 UI/Kg/dose, EV, a cada 12 horas.
  - Na ausência de alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou liquóricas, e sorologia negativa: Penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/kg.
- Recém-nascidos de mães com sífilis adequadamente tratada:
  - Na presença de alterações clínicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas, sem alterações liquóricas: Penicilina G Cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, EV, a cada 12 horas (nos primeiros sete dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias.
  - OU
  - Penicilina G Procaína, 50.000 UI/kg, dose única diária, IM, durante 10 dias.
  - Na presença de alterações liquóricas: Penicilina G Cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, EV, a cada 12 horas.

## ARTRITE CAUSADA POR BORRELIA

A borreliose de Lyme, também conhecida como doença de Lyme, é uma zoonose causada por um espiroqueta, *Borrelia burgdorferi*.<sup>50</sup>

A doença de Lyme foi descoberta em 1975 na comunidade de Old Lyme, nos Estados Unidos. É uma zoonose encontrada nos Estados Unidos e Eurásia.<sup>51</sup>

A infecção é transmitida por carrapatos da espécie *Ixodes ricinus*, os quais são encontrados em roedores e veados, principais reservatórios para a doença.<sup>50</sup>

De acordo com a definição europeia, a borreliose de Lyme é diagnosticada em paciente que tenha sido previamente exposto a carrapatos e que, subsequentemente, desenvolveu os sinais e sintomas típicos da doença, afetando pele, sistema nervoso, sistema musculoesquelético e coração.<sup>50</sup>

No estágio inicial da doença, o envolvimento do sistema musculoesquelético é relatado e desenvolve-se, em geral, após seis meses da picada do carrapato. Alguns pacientes relatam dor recorrente nos ossos, articulações ou partes moles periarticulares.<sup>50</sup>

A manifestação típica é representada pela artrite, geralmente simétrica, que atinge grandes articulações (principalmente os joelhos). É acompanhada de edema articular, sem eritema, geralmente com semanas de remissão e recorrências, as quais podem causar disfunção articular.<sup>50</sup>

Na borreliose de Lyme crônica, o envolvimento articular é caracterizado por edema articular persistente ou episódios inflamatórios recorrentes. Distúrbios imunológicos e predisposição

genética têm importante papel da patogênese da doença. Os pacientes HLA-DR4 e HLA-DR2 positivos têm maior predisposição para artrite crônica. A persistência da artrite pode ser observada mesmo com a erradicação do espiroqueta.<sup>50</sup>

A confirmação diagnóstica da doença, no hemisfério norte, é basicamente sorológica, já que a cultura é um procedimento demorado e improdutivo, e a PCR é pouco empregada.<sup>51</sup>

No Brasil, não existem relatos conclusivos da ocorrência da doença de Lyme com as características clínicas e laboratoriais encontradas no hemisfério norte.<sup>51</sup>

A síndrome de Baggio-Yoshinari é uma enfermidade de origem infecciosa, transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma* e/ou *Rhipicephalus*, causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que determina complicações sistêmicas e recorrentes.<sup>51</sup>

Quando o tratamento convencional com antibióticos não é iniciado até dias ou semanas após o contágio inicial, complicações secundárias, como as recidivas cutâneas, neurológicas, articulares e cardíacas, podem se desenvolver. No Brasil, as complicações articulares e neurológicas ocorrem em aproximadamente 35% dos casos. A artrite é geralmente de grandes articulações, especialmente de joelhos, com padrão de oligoartrite. O surto inflamatório dura semanas a meses, a biópsia sinovial revela inflamação inespecífica, e o fluido sinovial exibe elevado número de leucócitos. Os surtos iniciais de artrite tendem a regredir espontaneamente, mas nas fases de recidivas existe tendência ao desenvolvimento de poliartrite de caráter contínuo, sem períodos de melhora, lembrando AR.<sup>51</sup>

Além da artrite, são descritas manifestações de artralgia, miosite e síndrome da fadiga crônica.<sup>51</sup>

O diagnóstico da síndrome de Baggio-Yoshinari é essencialmente clínico e baseia-se em parâmetros maiores e menores.<sup>51</sup>

- **Maiores**
  - Epidemiologia compatível quando do início da infecção: picada, visita a áreas de risco, visualização de carrapatos no ambiente ou em animais, animais doentes no local.
  - Sorologia positiva para *Borrelia burgdorferi* (ELISA ou WB) nos padrões adotados no laboratório do HC de São Paulo (LIM-17).
  - **Clínica pertinente:** eritema migratório ou complicação sistêmica (articular, neurológica, cardíaca ou ocular).
- **Menores**
  - Episódios de recorrência.
  - Visualização de espiroquetídeos à microscopia de campo escuro.
  - Síndrome da fadiga crônica.

Considera-se positivo quando o paciente apresenta os três parâmetros maiores ou dois maiores e dois menores.

A infecção primária da síndrome de Baggio-Yoshinari é tratada com doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, pelo prazo mínimo de 30 dias. As crianças podem receber amoxicilina ou azitromicina, pelo mesmo período. Os surtos recorrentes iniciais podem ser tratados por período prolongado de três meses.<sup>51</sup>

Na vigência de artrite recorrente, pode-se empregar ceftriaxona 2 g/dia, EV, por 30 dias, seguida de dois meses adicionais de doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia. Nessa fase, costuma-se associar hidroxiquina 400 mg/dia, por tempo prolongado.<sup>51</sup>



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva NA, Rêgo J. Manifestações musculoesqueléticas de doenças não reumáticas: doenças tropicais. In: Queiroz MV. Reumatologia – fronteiras com outras especialidades, vol. 4. Lidel; 2002. p. 100.
2. Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20(6):1139-1157.
3. Vassilopoulos D, Calabrese L. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10:215.
4. Outhred AC, Kok J, Dwyer DE. Viral arthritides. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(5):545-554.
5. Suhrbier A, Mahalingam S. The immunobiology of viral arthritides. *Pharmacol Ther*. 2009; 124(3):301-308.
6. Tello-Winniczuk N, Diaz-Jouanen E, Diaz-Borjón A. Parvovirus B19- associated arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(8):449-450.
7. Colmegna I, Alberts-Grill N. Parvovirus B19: Its role in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009; 35:95-110.
8. Palazzi C, D'Angelo S, Olivieri I. Hepatitis C virus-related arthritis. *Autoimmun Rev*. 2008; 8(1):48-51.
9. Buskila D. Hepatitis C-associated rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009; 35:111-123.
10. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009; 35:125-137.
11. Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioha K. Virus-associated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(2):309-313.
12. Severo LC, Oliveira FM. Micose. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1415.
13. Cuellar ML, Silveira LH, Citera G, Cabrera GE, Valle R. Other fungal arthritides. *Rheum Dis Clin N Am*. 1993; 19(2):439-455.
14. Purvis RS, Diven DG, Drechsel RD, Calhoun JH, Tying SK. Sporothricosis presenting as arthritis and subcutaneous nodules. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:879-884.
15. Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EMI, Bertolo MB, Samara AM, Fernandes SR. Sporothrix schenckii infection presented as monoarthritis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:926-928.
16. Soares Z, Costa AR. Micose superficiais e profundas. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica, vol. 3. 2. ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 4836.
17. Schwarz J. What's new in mycotic bone and joint diseases? *Path Res Pract*. 1984; 178:617-634.
18. Melhen MSC. Histoplasmose. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1563.
19. Martinez R. Paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). Etiopatogenia e ecologia. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1515.
20. Monsignore LM, Martinez R, Simão MN, Teixeira SR, Elis Jr J, Barbosa MHN. Radiologic findings of osteoarticular infection in paracoccidiodomycosis. *Skeletal Radiol*. 2012; 41:203-208.
21. Mendes RP. Paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). Quadro clínico. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1525.
22. Yu OHY, Keet AWW, Shepard DC, Brewer T. Articular aspergillosis: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(5):e433-e435.
23. Golmia R, Bello I, Marra A, Hamerschlak N, Osawa A, Scheinberg M. Aspergillus fumigatus joint infection: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(6):580-584.
24. Moretti ML. Leveduras do gênero Cândida (candidíase sistêmica). In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1493.
25. Batista L, Silva MV. Criptococose. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1547.
26. Margarido LC, Rivitti EA. Hanseníase. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 1. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1047.
27. Pernambuco JCA, Messina WC. Rheumatic manifestations of leprosy: clinical aspects. *J Rheumatol*. 1993; 20:897-899.
28. Messina WC, Cossermelli W. Os comprometimentos reumatológicos na hanseníase. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1995; 50(2):107-110.
29. Pereira HLA, Ribeiro SLE, Pennini SN, Sato EI. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:79-84.
30. Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. Arthritis in leprosy. *Rheumatology*. 2010; 49:2237-2242.
31. Pernambuco JCA, Pernambuco RA. Osteoartropatia hanseníase. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica, vol. 1. 2. ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 1603.
32. Pernambuco JCA. Artropatia inflamatória hanseníase. Estudo clínico, evolutivo, laboratorial e radiográfico. Dissertação de Mestrado em Reumatologia. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. 1988. 97 p.
33. Hadadi A, Rasoulinejad M, Khashanayar P, Mosavi M, Morad MM. Osteoarticular tuberculosis in Tehran, Iran: a 2 year study. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:1270-1273.
34. Malaviya NA, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(2):319-343.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, 2011. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_tuberculose.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf)>
36. Pattamapaspong N, Muttarak M, Sivasomboon C. Tuberculosis arthritis and tenosynovitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011; 15(5):459-469.
37. Rasouli MR, Mirkoochi M, Vaccaro AR, Yarandi KK, Rahimi-Movaghani V. Spinal tuberculosis: diagnosis and management. *Asian Spine Journal*. 2012; 6(4):294-308.
38. Garg RK, Somvaanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2011; 34(5):440-454.
39. Narang S. Tuberculosis of the entheses. *Int Orthop*. 2012; 36(11):2373-2378.
40. Melo FAF, Afiune JB, Hiijar MA et al. Tuberculose extrapulmonar. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, vol. 2, 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1308.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília; 2010. p. 402.
42. Nacci F, Matucci-Cerinic M. Tuberculosis and other infections in the anti-necrosis factor-alpha (anti-TNF  $\alpha$ ) era. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25:375-388.
43. Talhari S, Cortez CCT. Sífilis. In: Focaccia R, Veronesi. Tratado de infectologia, 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1406.
44. Little JW. Syphilis: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100:3-9.
45. Lioté F, Hang-Korng EA. Arthrites vénériennes. *Revue du Rhumatisme*. 2006; 73:154-158.
46. Silva NA. Sífilis osteoarticular. *Rev Bras Clin Ter*. 1984; 13:50-52.
47. Reginato AJ. Syphilis arthritis and osteitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993; 19(2):379-398.
48. Silva NA. Syphilitic arthritis: New insights. *Proceedings of XVII International Congress of Rheumatology*. Rio de Janeiro, 1989.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília, 2010. p. 368.
50. Biesiada G, Czepiel J, Lesniak MR, Garlicki A, Mach T. Lyme disease: review. *Arch Med Sci*. 2012; 8(6):978-982.
51. Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VLN, Marangini RG, Gauditano G. Doença de Lyme-símile brasileira ou síndrome Baggio-Yoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(3):363-369.



## Tumores ósseos, articulares e periarticulares

Eliane Maria Ingrid Amstalden  
Maurício Etchebehere

### INTRODUÇÃO

Os tumores osteoarticulares correspondem a ampla variedade de lesões em que se incluem lesões primárias, benignas e malignas, e lesões metastáticas. A incidência de tumores benignos não é bem estabelecida, uma vez que muitos pacientes apresentam tumores e pseudotumores assintomáticos, alguns até de resolução espontânea. As lesões malignas primárias são neoplasias de baixa incidência em torno de 0,2%.<sup>1</sup> Já as metástases ósseas são lesões comuns, pois os cânceres mais frequentes na humanidade são os tumores de mama, próstata e pulmão, que podem apresentar metástases ósseas em 30%-85% dos casos.<sup>2</sup>

A incidência de cada tipo específico de sarcoma ósseo está relacionada com a idade. No entanto, a incidência de todos os sarcomas agrupados tem aspecto bimodal (Figura 40.1). O primeiro pico ocorre na primeira década de vida, com mais casos de osteossarcoma e sarcoma de Ewing. O segundo pico ocorre em indivíduos acima de 60 anos, e a maioria dos casos é de condrossarcoma, osteossarcoma e sarcoma pleomórfico. O risco de desenvolvimento de um sarcoma ósseo primário na segunda e na sexta décadas é próximo. Porém, em números absolutos, a maioria dos casos ocorre na segunda década de vida, em indivíduos sem fatores predisponentes.<sup>1</sup>

Em alguns casos, há fatores predisponentes para o desenvolvimento de tumores. Nos pacientes do primeiro pico, a predisposição genética é mais comum. No segundo pico, acima de 60 anos, as lesões ósseas, como doença de Paget, sequela de radioterapia, infarto ósseo e tumores ósseos benignos, podem ser predisponentes ao desenvolvimento de sarcomas ósseos.<sup>1,3,4</sup>

Os tumores osteoarticulares estão presentes no diagnóstico diferencial de qualquer patologia que cause dor ou aumento de volume. Muitas vezes, o diagnóstico precoce pode permitir tratamento menos agressivo, colaborando para a preservação de um membro e de sua função, o que melhora a taxa de sobrevivência. Por isso, o conhecimento das principais características dos tumores ósseos é essencial a todos os profissionais que

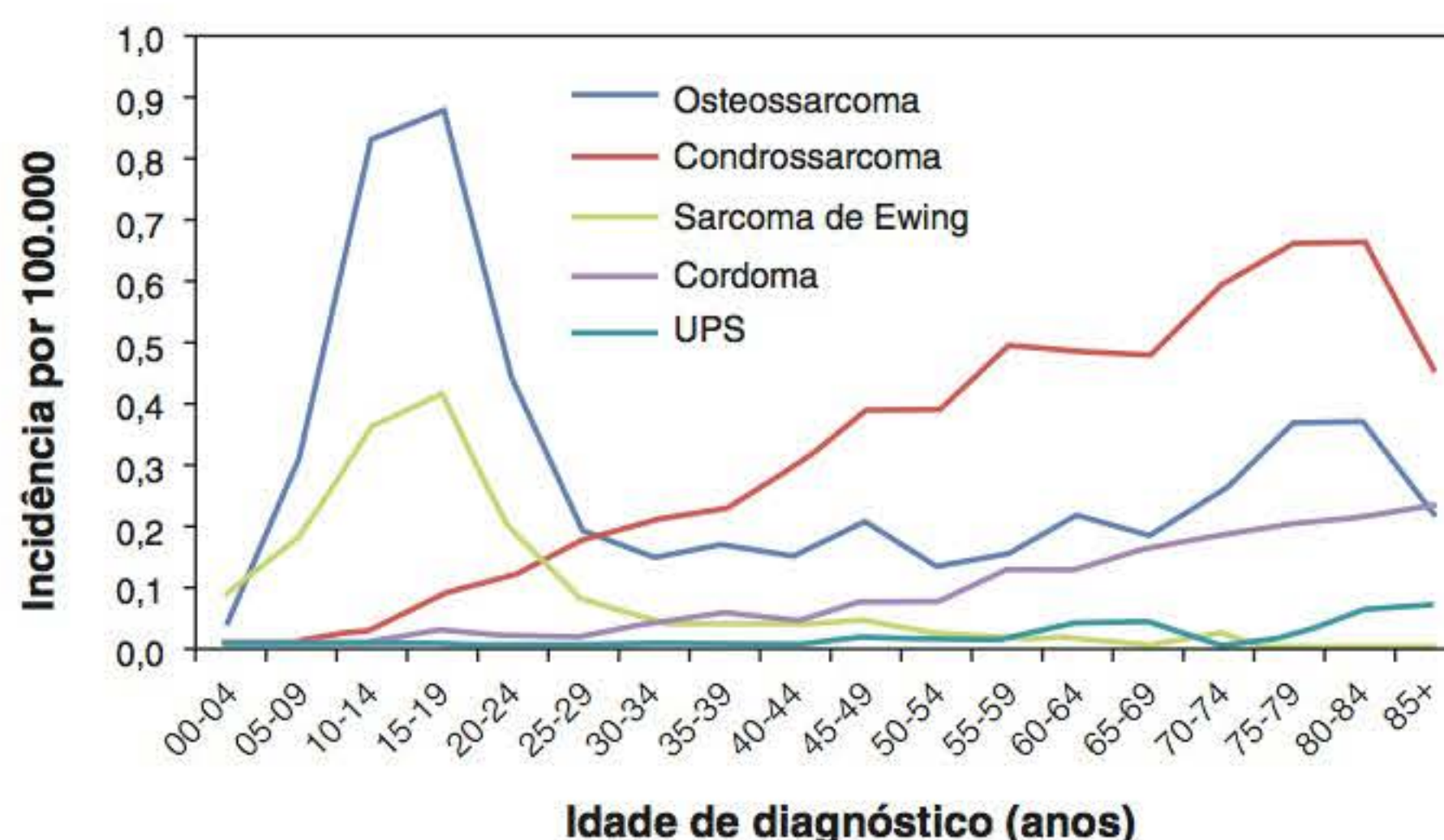
lidam com pacientes com patologias do aparelho musculoesquelético.

O diagnóstico dos tumores ósseos exige íntima correlação dos dados clínicos, morfológicos e de imagem.

### AValiação CLÍNICA E DE IMAGEM

#### QUADRO CLÍNICO DOS TUMORES ÓSSEOS

Os pacientes com tumores ósseos apresentam, em geral, quadro clínico pobre. A maior parte das queixas manifesta-se através de dor e/ou aumento de volume da região afetada. A associação de dor com aumento de volume no esqueleto apendicular é altamente sugestiva de tumor ósseo. Entretanto, outras entidades patológicas podem apresentar sintomas



**FIGURA 40.1** Taxa de incidência de tumores ósseos por 100 mil habitantes, segundo a faixa etária e o subtipo histológico, para todas as raças e ambos os sexos. Observe o padrão bimodal da distribuição, com um primeiro pico na 2ª década da vida e um segundo após os 60 anos de idade. UPS: sarcoma pleomórfico indiferenciado.<sup>1</sup>



e sinais clínicos, laboratoriais e até mesmo de imagem que podem simular neoplasias, como as infecções ósseas, a miosite ossificante e outras.

A dor causada por um tumor ósseo tem algumas características próprias, que podem sugerir essa hipótese. Ela se mantém em repouso, tende a se agravar com o esforço e pode apresentar piora noturna. O uso de analgésicos e de anti-inflamatórios não hormonais melhora esse sintoma, apenas no início do quadro, podendo intensificar-se de forma progressiva, com o tempo. A relação do início do quadro doloroso com um episódio de trauma é relato comum, até mesmo após semanas ou meses do traumatismo. Entretanto, não existe relação de causa e efeito comprovada entre traumatismo e o aparecimento de um tumor ósseo. O traumatismo pode precipitar o início da dor relacionada à lesão, particularmente na ocorrência de fratura patológica. É fundamental identificar os casos em que há discrepância entre a gravidade do trauma, a duração e a intensidade da dor. Esse aspecto é particularmente importante em crianças quando um pequeno traumatismo resulta em dor moderada a intensa, que se prolonga por vários dias.

O aumento de volume local, como mencionado, é um sintoma muito comum no desenvolvimento dos tumores ósseos, podendo, em alguns casos, ocorrer em múltiplos pontos, como é nos osteocondromas múltiplos ou osteocondromatoses. Por outro lado, há tumores do esqueleto que, em geral, não causam aumento de volume, como as metástases e o mieloma múltiplo, e as lesões benignas, como o encondroma e a displasia fibrosa.

O crescimento tumoral pode ser de longa evolução, como nos osteocondromas, ou rápida, como no sarcoma de Ewing e osteossarcoma.

Outros sinais e sintomas que merecem investigação são os derrames articulares, a claudicação e a febre sem causa aparente em crianças e adolescentes. O derrame articular reacional não neoplásico ocorre em tumores ósseos próximos das epífises. Em pacientes pediátricos, se a claudicação durar mais do que uma semana deve ser sempre investigada à exaustão.

## AVALIAÇÃO POR IMAGEM

O primeiro exame, o mais simples e também o mais importante é a radiografia simples. É a radiografia que norteia todos os próximos passos a serem seguidos. A partir da radiografia define-se a agressividade da lesão, e as principais hipóteses diagnósticas são estabelecidas. Outros métodos de imagem podem ser necessários para auxiliar na conduta, mas todos serão solicitados de acordo com a avaliação da radiografia simples em associação com o quadro clínico. Com o objetivo de estabelecer o estadiamento local e sistêmico da doença, os exames mais indicados são cintilografia óssea, que permite avaliar o esqueleto de uma só vez à procura de lesões metastáticas, a ressonância magnética, que dá informações precisas da extensão do tumor para as diversas estruturas próximas, e a tomografia computadorizada do tórax, que avalia o sítio mais comum de metástases, ou seja, os pulmões.

Não é raro um tumor estar presente e não ser identificado pela radiografia. Isso ocorre com muita frequência na coluna e ossos planos. Nessas localizações, se houver suspeita clínica, é necessária a realização de cintilografia óssea. Esse tipo de estudo é capaz de identificar alterações do esqueleto semanas antes de

a imagem se tornar identificável pela radiografia. Se a suspeita for de mieloma múltiplo, a ressonância magnética será mais útil do que a cintilografia óssea devido à característica puramente lítica das lesões.

Os exames laboratoriais têm importância no diagnóstico diferencial entre as metástases ósseas, mieloma múltiplo, doenças osteometabólicas como doença de Paget e hiperparatireoidismo.<sup>3,4</sup> Contudo, esses exames são desnecessários para a investigação da maioria dos sarcomas ósseos e tumores benignos.

O exame anatomopatológico é o último a ser efetuado, em função das alterações que o ato da coleta promove nos achados de imagem. As amostras são colhidas através de biópsia, que deve ser realizada por especialistas treinados nesse tipo de procedimento e, preferencialmente, pela equipe que vai acompanhar o paciente até o final do tratamento. Existem várias técnicas de biópsia. Não importa a técnica usada, desde que os seguintes princípios sejam seguidos: a via de acesso para coleta do exame deve ser a menor possível e a mesma via deve ser utilizada para futura ressecção do tumor; além disso, o material retirado deve ser representativo da lesão.

## CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013), os tumores ósseos são classificados em quatro tipos: benignos, intermediários localmente agressivos, intermediários raramente metastáticos e malignos.<sup>1</sup> Os *benignos* têm pequena capacidade de recidiva local. Quando uma recidiva ocorre, não é destrutiva e é tratada com ressecção marginal ou curetagem. Os intermediários localmente agressivos são localmente destrutivos e necessitam de ressecção em bloco ou curetagem agressiva com o uso de adjuvantes locais para assegurar controle local. Um exemplo é o condrossarcoma de grau I. Os intermediários raramente metastáticos são como os localmente agressivos e podem apresentar metástases, geralmente pulmonares, em 2% dos casos. Um exemplo típico é o tumor de células gigantes. Os tumores malignos, além da destruição local e recidiva, têm risco significativo de metástase à distância cujo risco varia de 20-100%, dependendo do tipo histológico e do estadiamento.<sup>1</sup>

O sistema de estadiamento TNM, que é um dos mais utilizados em oncologia, não é o ideal para os sarcomas musculoesqueléticos, pois o acometimento de linfonodos é raro nessas neoplasias. Isso é mais relevante ainda se forem levados em consideração apenas os sarcomas ósseos. Por isso, Enneking *et al.*<sup>5</sup> propuseram, em 1980, um sistema em que os critérios são baseados no sistema GTM, no qual G refere-se ao grau histológico do tumor; T, à contenção ou não do tumor dentro de seu compartimento de origem; e M, à presença ou não de metástases regionais e/ou à distância (Tabela 40.1). O compartimento deve ser entendido como o espaço anatômico que contém o tumor, sendo ele real ou virtual. Exemplos de compartimento são a medular de um osso, o espaço virtual entre o periosteio e a cortical óssea, um músculo ou grupo muscular cercado por uma fáscia. O trajeto dos feixes vasculonervosos não é considerado um compartimento. Assim sendo, os tumores localizados na fossa cubital ou poplíteia serão sempre extracompartimentais.



**TABELA 40.1** Estadiamento dos tumores musculoesqueléticos de Enneking *et al.* (1980)<sup>5</sup>

Estádio	Grau histológico	Sítio	Metástase
IA	Baixo, bem diferenciado (G1)	Intracompartimental (T1)	Não (M0)
IB	Baixo, bem diferenciado (G1)	Extracompartimental (T2)	Não (M0)
IIA	Alto, pouco diferenciado (G2)	Intracompartimental (T1)	Não (M0)
IIB	Alto, pouco diferenciado (G2)	Extracompartimental (T2)	Não (M0)
III	G1 ou G2	T1 ou T2	Sim (M1)

Entende-se como metástase regional toda a implantação neoplásica fora dos compartimentos acometidos pelo tumor original, podendo ser próximo dele, como, por exemplo, um linfonodo. Entende-se como metástase à distância a implantação neoplásica fora do compartimento acometido pelo tumor original e distante dele, geralmente em órgãos como pulmão e fígado. No estadiamento de Enneking,<sup>5</sup> não existe distinção entre metástase para um linfonodo ou para um órgão distante.

A definição de tumor intra/extracompartimental é dada pela radiografia e pela ressonância magnética. A definição do grau histológico é feita pelo exame anatomopatológico. A presença de metástases é definida pela tomografia de tórax e pela cintilografia óssea. A utilização do PET-CT no estadiamento dos sarcomas ósseos complementa os anteriores. Ainda não existem elementos que deem embasamento para a realização exclusiva do PET-CT no estadiamento dos sarcomas ósseos.

O estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>6</sup> e da International Union Against Cancer (UICC)<sup>7</sup> levam em consideração mais elementos para o estadiamento dos tumores ósseos. As principais diferenças são o tamanho, a presença de lesão descontínua ao tumor principal e dentro do mesmo compartimento, além da presença de metástases para linfonodos, pulmão e outros órgãos que não o pulmão (Tabela 40.2).

**TABELA 40.2** Estadiamento dos sarcomas ósseos pela AJCC, 2010<sup>6</sup> e pela UICC, 2010<sup>7</sup>

Estádio	Grau	Tamanho	Linfonodo	Metástase
IA	Baixo	≤ 8 cm (T1)	Não (N0)	M0
IB	Baixo	> 8 cm (T2)	Não (N0)	M0
IIA	Alto	≤ 8 cm (T1)	Não (N0)	M0
IIB	Alto	> 8 cm (T2)	Não (N0)	M0
III	Alto	Descontínuo no sítio primário ósseo	Não (N0)	M0
IVA	Qualquer	Qualquer	Não (N0)	M1a (pulmonar)
IVB	Qualquer	Qualquer	Sim (N1)	Qualquer
	Qualquer	Qualquer	Qualquer	M1b (outro órgão)

Os tumores ósseos benignos são classificados segundo o sistema proposto por Enneking<sup>5</sup> em benigno latente (B1), benigno ativo (B2) e benigno agressivo (B3). O critério para diferenciação é clínico, radiográfico e histológico. Todas as lesões benignas têm grau de malignidade zero. Lesões latentes são consideradas as que não apresentam sintomas e frequentemente constituem achados radiográficos ocasionais, como, por exemplo, endodroma calcificado. Os tumores benignos ativos são aqueles que apresentam algum tipo de sintoma e acometem o osso causando uma reação, mas não sua destruição, como, por exemplo, endodroma que causa dor ou fratura. As lesões ativas respeitam as barreiras do organismo. As lesões benignas agressivas não respeitam as barreiras naturais do organismo como cartilagem ou cortical óssea, levando à sua destruição. Um exemplo é o cisto ósseo aneurismático.

O estadiamento de Enneking<sup>5</sup> não é aplicável ao mieloma múltiplo nem aos tumores metastáticos para o osso.

## LINHAS GERAIS DO TRATAMENTO DOS TUMORES ÓSSEOS

A abordagem terapêutica dos tumores ósseos é multidisciplinar. A equipe deve constar de ortopedista dedicado à cirurgia oncológica ortopédica, patologista, oncologista clínico e especialistas em diagnóstico por imagem (radiologista e médico nuclear). Esses profissionais devem discutir em conjunto os casos de pacientes com tumores ósseos para que a conduta terapêutica seja a mais adequada.

O ortopedista é o médico para o qual é referido o paciente com suspeita de apresentar tumor ósseo. Cabe a ele, com base no quadro clínico e radiográfico, decidir a estratégia a ser traçada, que poderá ser a de dispensar o paciente ou observá-lo por algum período, indicar um tratamento ou solicitar exames complementares e realizar biópsia antes de qualquer decisão.

## TRATAMENTO

O objetivo é o controle local e sistêmico da doença com o máximo de preservação da função do membro acometido pela doença. Para atingir essa meta são empregados diversos métodos adjuvantes ao tratamento cirúrgico. Além disso, o tratamento cirúrgico varia de acordo com as características do tumor. Nos casos de mieloma e metástases ósseas, o tratamento cirúrgico visa ao controle local da doença para prevenção ou tratamento de fraturas patológicas.

O estadiamento de Enneking<sup>5</sup> define a conduta cirúrgica mais apropriada ao caso. Segundo o próprio Enneking, de acordo com o estadiamento, há quatro tipos de procedimentos cirúrgicos:

- **Ressecção intralesional:** é o procedimento com margem cirúrgica intralesional pelo qual o cirurgião executa uma ressecção com invasão do leito do tumor e realiza curetagem ou enucleação da lesão, deixando restos macro/microscópicos de tecido neoplásico.
- **Ressecção marginal:** é realizada a ressecção em bloco do tumor, e o plano de dissecação segue a área reacional peritumoral ou pela pseudocápsula do tumor. Nessa área pode haver células satélites do tumor, principalmente nos casos de tumores malignos.



- **Ressecção ampla:** é uma ressecção em bloco com margens cirúrgicas amplas, ou seja, o plano de dissecação prossegue por tecido normal e por fora da área reativa peritumoral.
- **Ressecção radical:** aquela em que é obtida uma margem radical através da ressecção em bloco de todos os compartimentos envolvidos pela neoplasia.

As ressecções intralesionais e marginais estão indicadas nos pacientes portadores de tumores classificados como benignos ou tumores intermediários localmente agressivos ou raramente metastáticos. As ressecções amplas e radicais são indicadas para as lesões malignas. O tratamento cirúrgico deve ser agressivo o suficiente para que todo o tumor e a margem reativa peritumoral sejam eliminados. O cirurgião sempre procura a preservação do membro acometido, mas nem sempre isso é possível, e algumas amputações e desarticulações são inevitáveis. Isso é particularmente aplicável aos casos de pacientes com tumores agressivos de grande volume, como o osteossarcoma e o tumor de Ewing. É comum as ressecções dos tumores ósseos causarem defeitos segmentares nos ossos. Esses defeitos são corrigidos de diversas formas. Nos tumores benignos, muitos defeitos cavitários são corrigidos com enxerto ósseo ou outros substitutos ósseos biológicos, ou seja, substâncias que têm a capacidade de induzir ou conduzir a formação de tecido ósseo. Em casos de tumores benignos agressivos e intermediários, o cimento ortopédico também é largamente empregado, mas o cimento não é uma solução biológica. Nos casos de defeitos segmentares, a falha óssea é corrigida com endopróteses, enxertos ósseos maciços homólogos (aloenxertos) ou alongamento ósseo com fixadores externos.

Os métodos adjuvantes podem ser classificados em sistêmicos e locais. Os adjuvantes sistêmicos são os agentes quimioterápicos. Os protocolos de quimioterapia são variados, seguem uma regra geral e são usados nos pacientes portadores de osteossarcoma e sarcoma de Ewing. Antes de o paciente ser operado, ele é submetido a ciclos de quimioterapia denominada neoadjuvante para diminuir o tamanho do tumor. A diminuição do tumor aumenta a possibilidade de preservação do membro. Após esse período, o paciente é submetido à ressecção do tumor. Após o tratamento cirúrgico, é submetido a novos ciclos de quimioterapia pós-operatórios.

Os adjuvantes locais são métodos aplicados durante o tratamento cirúrgico dos tumores benignos, intermediários, mieloma múltiplo, metástases ósseas. Exemplos de adjuvantes locais mais usados são a eletrofulguração (bisturi elétrico), crioterapia (nitrogênio líquido), cimento ortopédico e fenol.

A radioterapia pode ser considerada um adjuvante local, entretanto sua aplicação nos casos de tumores ósseos primários está restrita aos casos de tumor de Ewing onde a margem cirúrgica foi considerada inadequada e nos pacientes com mieloma múltiplo. Nos casos de metástases ósseas de adenocarcinomas, a radioterapia é de grande importância e amplamente utilizada.

A última modalidade de terapia adjuvante é a embolização. Essa modalidade pode ser aplicada como tratamento definitivo de cistos ósseos aneurismáticos ou servir para diminuir o volume de outros tumores para facilitar o tratamento cirúrgico definitivo.

Após o tratamento cirúrgico de um tumor ósseo, os pacientes são encaminhados para reabilitação. O tipo de reabilitação vai variar de acordo com o procedimento efetuado. Nos casos

de pacientes submetidos a procedimentos com preservação de membros, o objetivo da reabilitação é assegurar que o máximo possível de função seja alcançado. O terapeuta deve estimular o paciente a obter a máxima amplitude articular possível. A seguir é realizado ganho de força muscular e, por último, o treino de propriocepção. Os pacientes submetidos a amputações passam por um programa de reabilitação diferente e mais complexo, que visa ao preparo do coto de amputação para a protetização externa. Após a protetização, o programa continua, mas nesse período a ênfase é dada ao treino de marcha com a prótese.

Mesmo após a cura, a maioria dos pacientes com tumores ósseos continua em acompanhamento médico. Muitos pacientes necessitam de novas cirurgias devido à quebra de implantes ou equalização de discrepâncias de membros, que ocorrem principalmente nas crianças abaixo de 14 anos. Por sua vez, os pacientes amputados necessitam de ajustes constantes em suas próteses.

## CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

A classificação mais recente dos tumores ósseos da OMS (2013)<sup>1</sup> mantém critérios anteriores e se baseia nos achados histológicos para o diagnóstico. Em tumores produtores de matriz (óssea, cartilaginosa e colágena), associa-se o tipo celular proliferado. De acordo com esses critérios, os tumores ósseos são separados em grupos e, dentro de cada grupo, são divididos em benignos, malignos e lesões intermediárias. Este último grupo é subdividido em lesões que se caracterizam por agressividade local, ou seja, pelo poder de recidiva, e aquelas que raramente apresentam metástase. As lesões anteriormente caracterizadas como pseudotumores agora são classificadas como lesões de natureza neoplásica incerta: benigna e intermediária. Há, ainda, os tumores indiferenciados malignos.

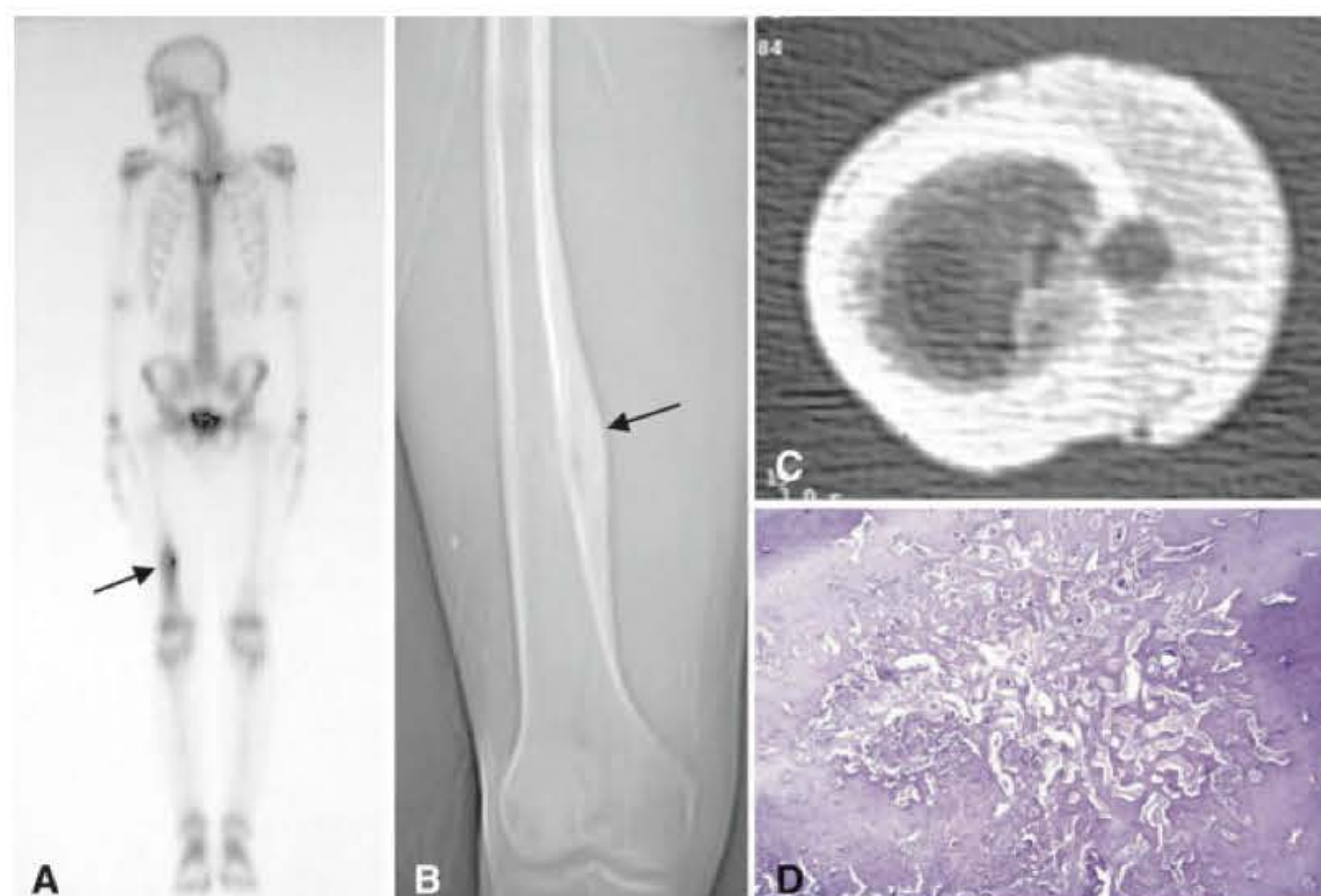
Aqui serão estudados os principais tumores ósseos, levando-se em consideração a sua prevalência no nosso meio.

## TUMORES FORMADORES DE OSSO

### OSTEOMA OSTEOIDE/OSTEOBLASTOMA

São lesões benignas produtoras de osso. O quadro clínico clássico do osteoma osteoide é de dor local e noturna, que melhora com o uso de salicilatos. Representa 10% dos tumores ósseos benignos; acomete, principalmente, pacientes da primeira e segunda décadas, sendo a porção cortical dos ossos longos e tubulares dos membros inferiores a mais afetada. Já o osteoblastoma é mais raro (1% dos tumores benignos); afeta pacientes da segunda e terceira décadas, com localização mais comum no esqueleto axial e nos ossos do crânio e da face. Apresenta crescimento limitado e de acordo com o tamanho; quando < 1 cm é considerado osteoma osteoide, e osteoblastoma quando < 2 cm. McLoad *et al.*<sup>8</sup> propuseram o tamanho arbitrário de 1,5 cm como linha de divisão. A morfologia mostra, como achado essencial, na porção central do osteoma osteoide denominada “nicho”, a presença de atividade osteoblástica diferenciada e expressiva esclerose óssea marginal. Em ambas as lesões observam-se produção de tecido ósseo imaturo em forma de espículas,



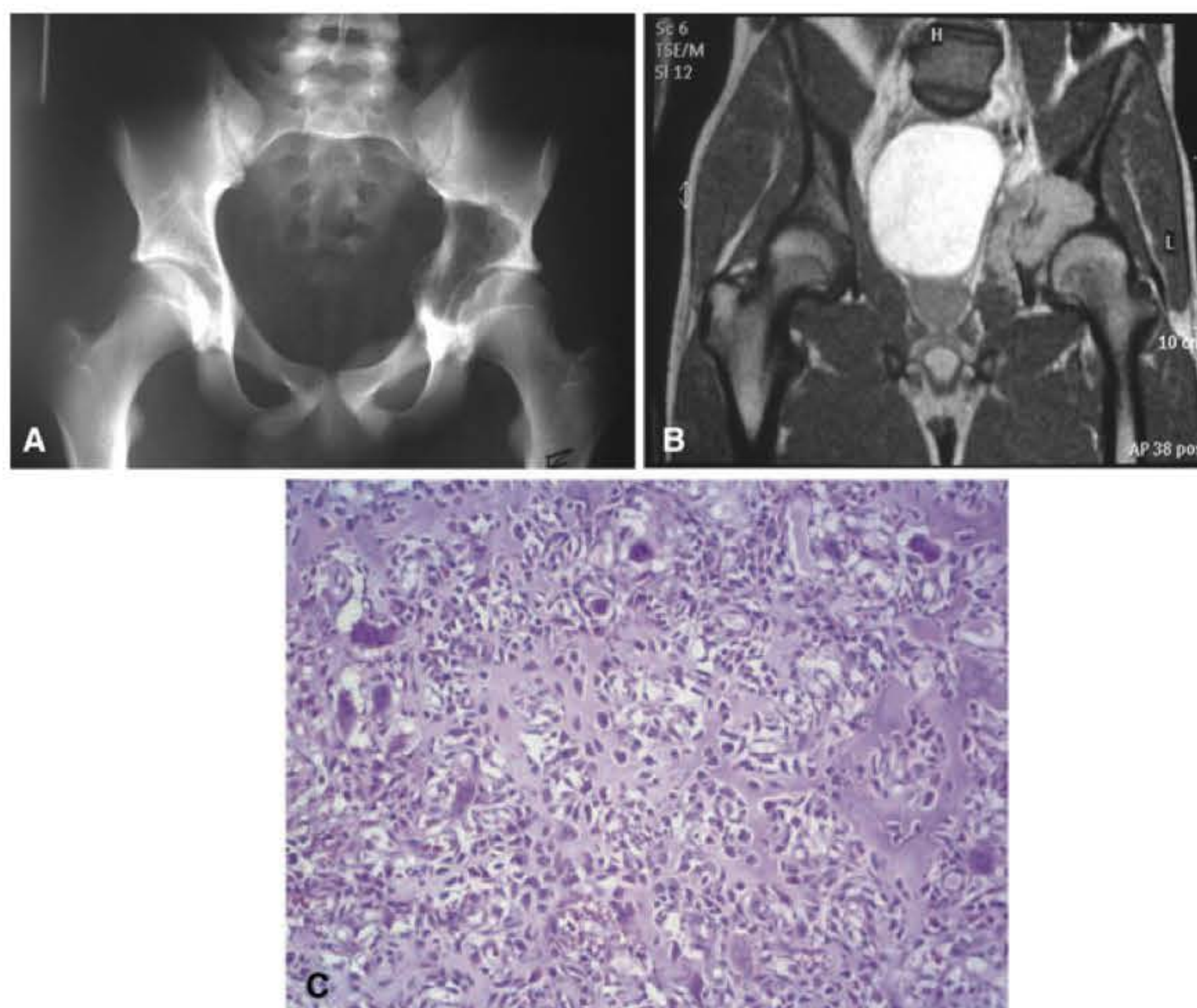


**FIGURA 40.2** Paciente de 17 anos com dor no membro inferior direito. **A.** Cintilografia óssea mostra aumento de captação com aspecto típico em alvo, na diáfise do fêmur direito (seta). **B.** Radiografia de frente da coxa direita. Há espessamento da cortical medial do fêmur e no seu interior observa-se uma pequena lesão geográfica radioluciente que corresponde ao nicho do osteoma osteoide (seta). **C.** Corte axial da tomografia computadorizada evidencia detalhe do espessamento da cortical com o nicho do osteoma osteoide em seu interior. **D.** Microscopia: nicho composto de tecido ósseo neoformado (osteoide) organizado em microtrabéculas.

trabéculas envoltas por rima de osteoblastos ativos e esparsos osteoclastos, sobre estroma fibroconjuntivo, ricamente vascularizado. Existe uma variante do osteoblastoma, rica em osteoblastos epitelioides, anteriormente denominada osteoblastoma agressivo,<sup>4</sup> cuja evolução clínica e prognóstica é semelhante à do osteoblastoma clássico (Figuras 40.2 e 40.3).

### OSTEOSSARCOMA – SARCOMA OSTEOGÊNICO

É o tumor maligno primário mais frequente dos ossos no indivíduo jovem, com pico entre 10-15 anos de idade. Predomina no sexo masculino, na proporção de 2:1. Desenvolve-se preferencialmente na metáfise dos ossos longos, sendo que 70% deles ocorrem na região dos joelhos (metáfise proximal da tíbia



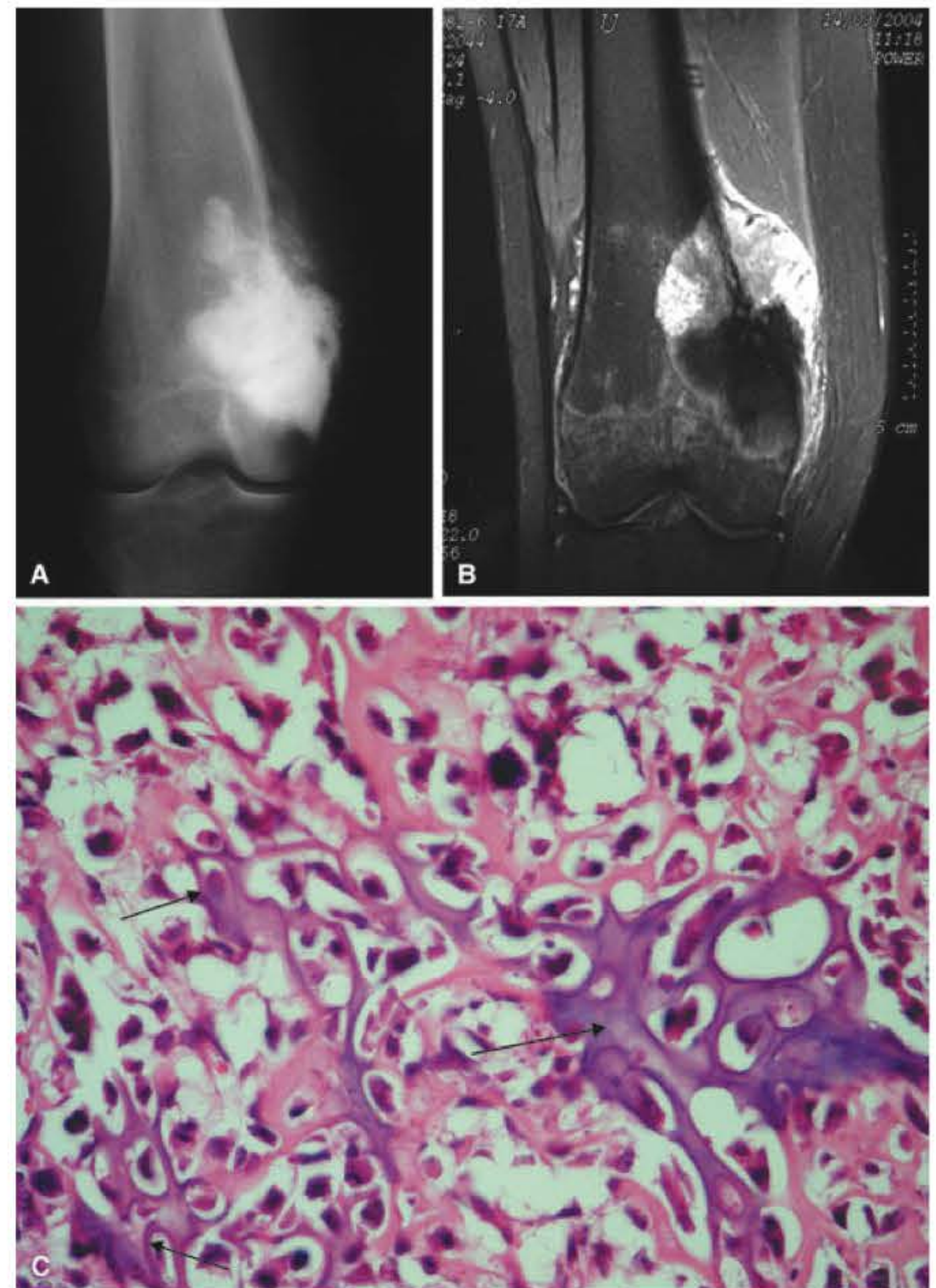
**FIGURA 40.3** Paciente de 16 anos com osteoblastoma pélvico. **A.** Radiografia de frente da bacia. Lesão radioluciente bem delimitada com aspecto insulflativo acometendo o acetábulo direito. **B.** Corte coronal da ressonância magnética demonstra que, além do acometimento do acetábulo direito, existe extensão para partes moles causando deslocamento parede da bexiga. **C.** Microscopia: observar proliferação óssea trabecular envolta por rima de osteoblastos e osteoclastos. O estroma, de permeio, é composto por tecido conjuntivo vascularizado.



e distal do fêmur). Incide mais nas regiões metafisárias, onde o crescimento ósseo é mais ativo, tendo como exemplo a região do joelho, em indivíduos jovens.<sup>1,3,4</sup> O osteossarcoma pode ser central, quando se origina na medula do osso, e de superfície, quando se desenvolve junto à cortical (osteossarcoma parosteal) e a partir do periósteo (osteossarcoma periosteal). Na sua forma clássica, o tumor é central, ou seja, medular. À medida que se desenvolve, infiltra e invade, de modo relativamente rápido, a cortical, o periósteo e os tecidos moles adjacentes. Pode ocupar o canal medular em direção à diáfise, mas habitualmente não ultrapassa a cartilagem de crescimento e a articular. Além de atuar como barreira física, a cartilagem parece ter na sua matriz inibidores da collagenase, que atuam como sistema de anteparo, dificultando a invasão. O aspecto radiográfico pode ser bastante variável, na dependência de maior ou menor produção de matriz óssea pelo tumor. Em geral, combinam-se áreas de intensa e outras de pouca radiodensidade. Quando o tumor cresce em direção aos tecidos moles envolventes do osso, pode levantar o periósteo, lateralmente, formando uma imagem conhecida como triângulo de Codman. Esse triângulo é preenchido por tecido ósseo, não neoplásico, devido ao estímulo no periósteo, quando levantado. Essa proliferação ocorre porque o periósteo contém células mesenquimatosas totipotentes que se diferenciam em osteoblastos ativos, com proliferação óssea local, de padrão reacional. A radiografia clássica é caracterizada por imagem espiculada, perpendicular à cortical, que é denominada reação periostótica em raios de sol, dentes de pente ou barbas de pena. Histologicamente, o osteossarcoma é constituído por osteoblastos atípicos com produção de matriz osteoide. Em geral, essa neoplasia apresenta padrão heterogêneo, constituído por mais de um tipo de célula, de origem mesenquimal, e de matriz. De acordo com essas características, o osteossarcoma convencional pode ser subtipado em osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, rico em células gigantes, epitelióide, de células claras, além do padrão semelhante ao osteblastoma e do padrão semelhante ao condroblastoma. Há, ainda, o osteossarcoma de pequenas células redondas, o telangiectásico (ectasias vasculares e cavidades aneurismáticas) e uma variante menos comum, de baixo grau histológico, denominada osteossarcoma bem diferenciado. Apesar da variabilidade de aspectos histológicos, a característica comum dos osteossarcomas é a produção de matriz óssea ou osteoide pelas células tumorais, sendo esse o elemento fundamental para o diagnóstico. A avaliação da eficiência do tratamento quimioterápico é feita através do estudo microscópico da peça cirúrgica, e o grau de resposta é medido através do índice de necrose tumoral. Utiliza-se a graduação proposta por Huvos (modificado, 1991)<sup>4</sup> (Tabela 40.3). Esse dado é muito importante,

**TABELA 40.3** Graduação de Huvos (modificado, 1991)

Grau histológico	Resposta tumoral
1	Nenhuma ou mínima
2	Extensa necrose com mais de 10% de tumor viável
3	Extensa necrose com esparsos focos de tumor viável
4	Necrose completa



**FIGURA 40.4** Paciente de 17 anos com osteossarcoma do fêmur distal direito. **A.** Lesão metadiafisária mal delimitada com áreas escleróticas e com envolvimento de partes moles. Existe levantamento periosteal e imagem e calcificações em raios de sol. **B.** A ressonância magnética demonstra a extensão do envolvimento de partes moles e o edema na região meta-epifisária oposta ao tumor. **C.** Microscopia: proliferação neoplásica composta por osteoblastos atípicos e pleomórficos, com grande variação de volume e hipercromatismo nucleares. De permeio, há abundante produção de matriz osteoide imatura, em forma de rede, parcialmente mineralizada (setas).

pois norteia o tratamento quimioterápico complementar e o prognóstico do paciente. A expectativa de vida, nos pacientes portadores de osteossarcoma, melhorou muito nas últimas décadas, em decorrência do avanço das drogas quimioterápicas e do aprimoramento das técnicas cirúrgicas na abordagem dessa neoplasia. As metástases ocorrem, em geral, por via hematogênea, principalmente para os pulmões (Figura 40.4).

## TUMORES FORMADORES DE CARTILAGEM

### OSTEOCONDROMA

É um dos tumores ósseos benignos mais frequentes.<sup>1,3,4</sup> Considerada lesão hamartomatosa ou exostose osteocartilaginosa, consiste em uma excrescência óssea que se continua com o osso subjacente. A lesão pode ser solitária ou generalizada



(osteochondroma múltiplo ou osteochondromatose). A forma solitária é a mais comum. Aparece na primeira e na segunda década da vida, sendo o sexo masculino o mais acometido, na proporção de 3:1. Origina-se da cartilagem de crescimento e, portanto, é encontrado em ossos com ossificação endocondral, principalmente na região metafisária dos ossos longos. A lesão é exofítica (sésil ou pediculada), de acordo com a largura da base de implantação, sendo larga na primeira e estreita na segunda. Em um osteochondroma em crescimento, observam-se três camadas: a primeira, mais externa ao pericôndrio; a segunda, composta por cartilagem de crescimento que apresenta condrócitos dispostos em colunas, com calcificação da matriz cartilaginosa hialina; e a terceira camada, observada em mais profundidade, composta por osso (ossificação endocondral). Esse tecido ósseo trabecular ou esponjoso que forma o colo ou a base da lesão tem continuidade com a medula do osso preexistente, onde esta se desenvolveu. A porção medular do osteochondroma é constituída por gordura, podendo ter focos de hematopoiese na dependência da idade do paciente e topografia óssea da lesão. A capa cartilaginosa, em geral, não ultrapassa 4 mm-5 mm de espessura. Se atingir 1 cm ou mais e os seus limites forem muito irregulares, deve-se suspeitar de transformação maligna para condrossarcoma. A transformação sarcomatosa é rara na forma solitária (em torno de 1%), sendo mais comum (>5%) na forma múltipla da doença. Não é descrita transformação maligna para osteossarcoma. Clinicamente, suspeita-se de transformação maligna quando a lesão aumenta muito de tamanho e há sintomas de dor (Figura 40.5).

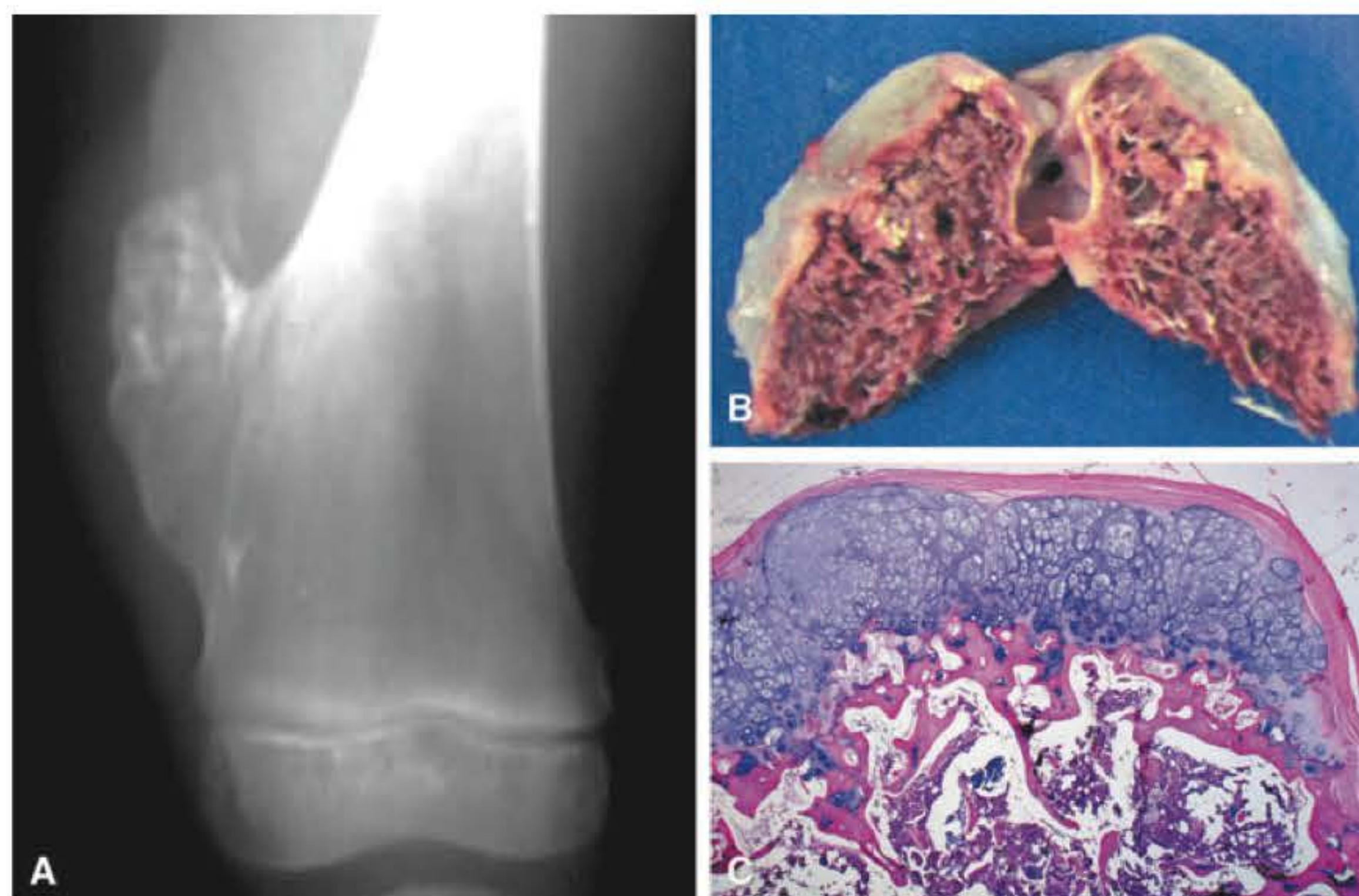
### CONDROMA – ENCONDROMA

Entre os tumores ósseos benignos, é o segundo mais comum (em torno de 10-25% dos tumores ósseos benignos ressecados).<sup>1,3,4</sup> Pode ocorrer como lesão solitária ou parte de uma

doença generalizada: encondromatose múltipla (doença de Ollier). Quando associado a hemangiomas dos tecidos moles, constitui a denominada síndrome de Maffucci. Não tem predileção quanto ao sexo e grupo etário, entretanto a grande maioria dos pacientes encontra-se entre a segunda e a quinta década de vida. A localização mais comum é o esqueleto acral, especialmente ossos curtos das mãos (40%). Também pode originar-se em ossos longos, especialmente fêmur, úmero e tibia, e em ossos chatos. A imagem radiográfica é, nos ossos tubulares curtos, caracterizada por lesão radiolúcida bem delimitada com certo grau de esclerose marginal e calcificação pontuada. A lesão tende a ocupar a medular, provocando adelgaçamento da cortical e até expansão da mesma. Nos ossos longos, frequentemente possui focos de calcificação mais visíveis. Estes são irregulares, granulares, do tipo “pipoca”, em forma de anel ou arcos, que favorecem a natureza cartilaginosa da lesão. Histologicamente, o tumor é constituído por massas de cartilagem em arranjo multinodular. As células cartilaginosas encontram-se no interior de suas lacunas, no seio da substância fundamental basófila. Pode ser observado evidente aspecto mixoide (células estelares), além de calcificação e ossificação. Complicação comum é a fratura patológica. A transformação maligna, para condrossarcoma, é rara na forma solitária da doença, sobretudo nos ossos curtos das extremidades. Já nos portadores da doença de Ollier e síndrome de Maffucci, o risco aumenta muito, em torno de 40% e 53%, respectivamente (Figura 40.6).

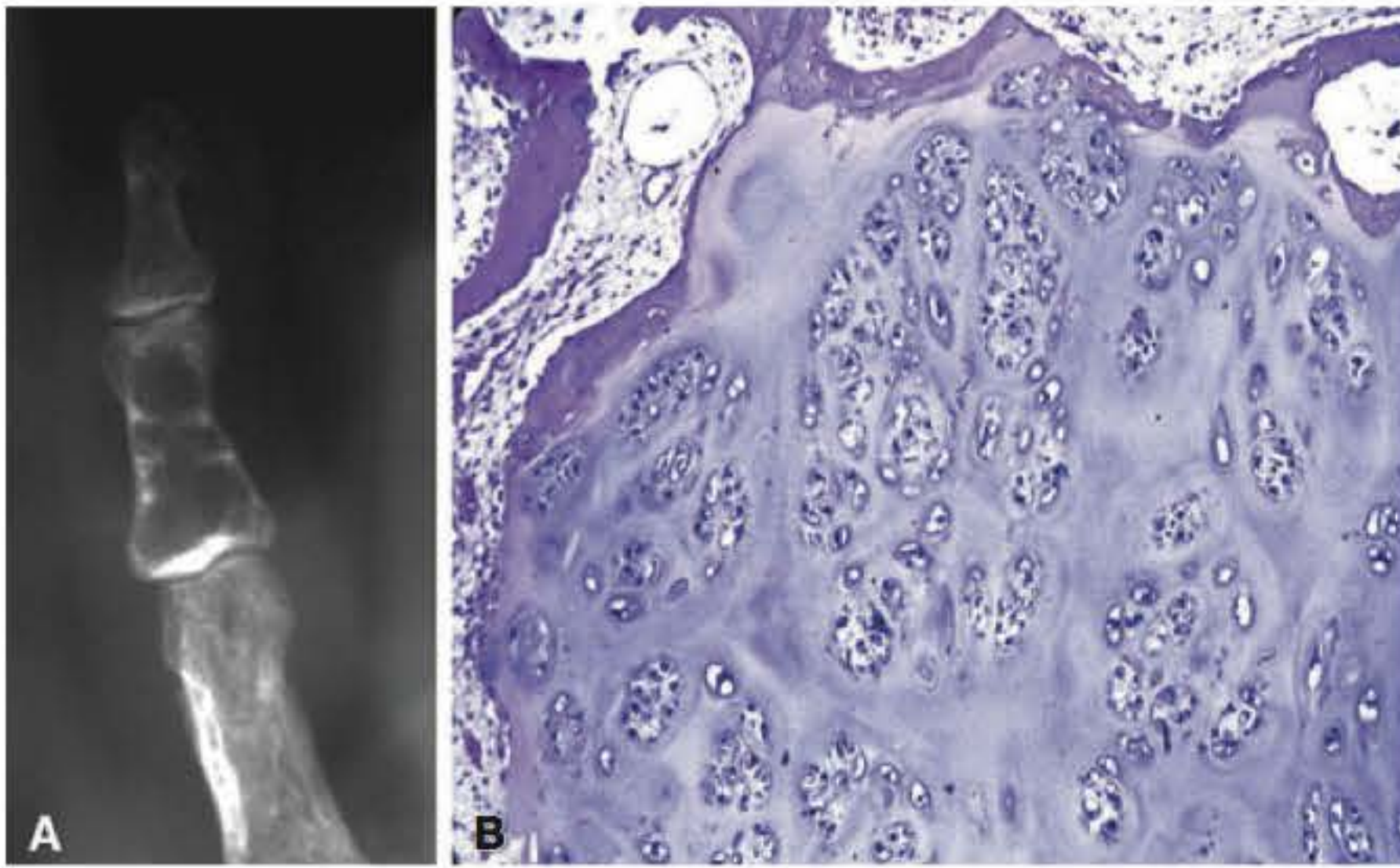
### CONDRBLASTOMA

É um tumor raro (< 1% dos tumores ósseos primários) que, tipicamente, afeta pacientes jovens com esqueleto imaturo e envolve as epífises ou apófises.<sup>1,3,4</sup> Mais de 75% dos casos acomete a epífise dos ossos longos: fêmur, tibia e úmero, sendo invariavelmente lesão única. A imagem mostra, em geral, lesão



**FIGURA 40.5** Paciente de 9 anos portador de osteochondroma do fêmur distal. **A.** Radiografia de frente do fêmur distal esquerdo com lesão exostótica metafisária com continuidade do osso metafisário à base do osteochondroma que é de base alargada (sésil). **B.** Corte coronal do osteochondroma do fêmur ressecado. Nota-se a capa cartilaginosa na sua superfície. **C.** Microscopia: observar capa cartilaginosa com maturação escalonada dos condrócitos e ossificação endocondral subjacente. Presença de medula óssea funcional, associada.





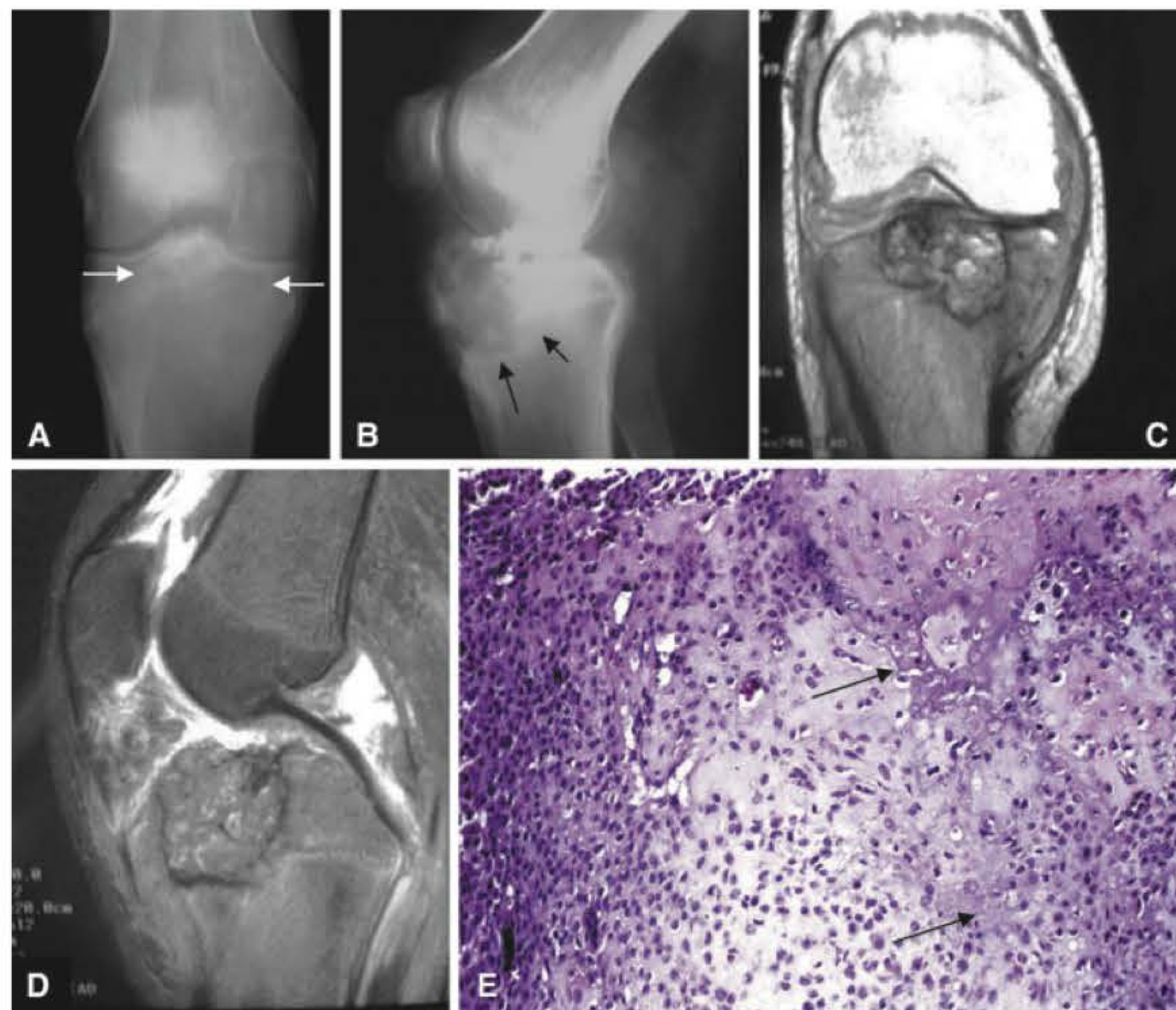
**FIGURA 40.6** **A.** Encondroma da falange média do quinto dedo da mão. Lesão radiolúcida bem delimitada com erosão do endósteo sem ruptura da cortical. **B.** Microscopia: lesão bem delimitada, envolta por esclerose óssea e composta por proliferação de condrócitos, formando agrupamentos, sobre abundante matriz cartilaginosa basófila.

radiolúcida bem definida, em geral multiloculada e com pontos de calcificação. Histologicamente, observa-se proliferação de condroblastos uniformes, arredondados ou poligonais com bordas citoplasmáticas bem definidas e núcleos vesiculosos, contendo um entalhe ou ranhura central. De forma característica, há áreas que sofrem maturação cartilaginosa mais evidente, com formação de matriz condroide e calcificação pericelular

lembrando “tela de galinheiro” (Figura 40.7). Esse padrão de calcificação tem sido considerado patognomônico desse tumor. O tratamento é bem-sucedido com curetagem, na maioria dos casos. Raramente pode apresentar “implantes pulmonares”, uma vez que essas lesões não são progressivas no pulmão ou são resolvidas quando tratadas por cirurgia ou simples observação. Não existe critério morfológico capaz de prever aquelas de comportamento mais agressivo.

### CONDROSSARCOMA

É um tumor maligno que forma matriz cartilaginosa. Distingue-se do osteossarcoma por não apresentar tecido ósseo ou osteoide produzido pelas células neoplásicas. Representa o segundo tumor mais comum dentre os sarcomas ósseos.<sup>1,3,4</sup> Pode surgir como lesão intramedular (forma mais comum) ou de superfície óssea (justacortical). Apresenta-se, em geral, como lesão primária (de novo), isto é, não precedida de outra lesão, em pacientes acima dos 50 anos e com predileção para o sexo masculino. Porém, em ossos do crânio e da face, pode acometer pacientes jovens, inclusive crianças. Os condrossarcomas também podem surgir como lesões secundárias a encondroma (solitário ou múltiplo) ou a osteocondroma (solitário ou múltiplo). Nesses casos, geralmente, aparecem em adultos jovens. A forma múltipla desses tumores cartilagosos aumenta o risco de transformação maligna. O aspecto radiográfico mais comum, nas lesões centrais, é de lesão expansiva intramedular, associada



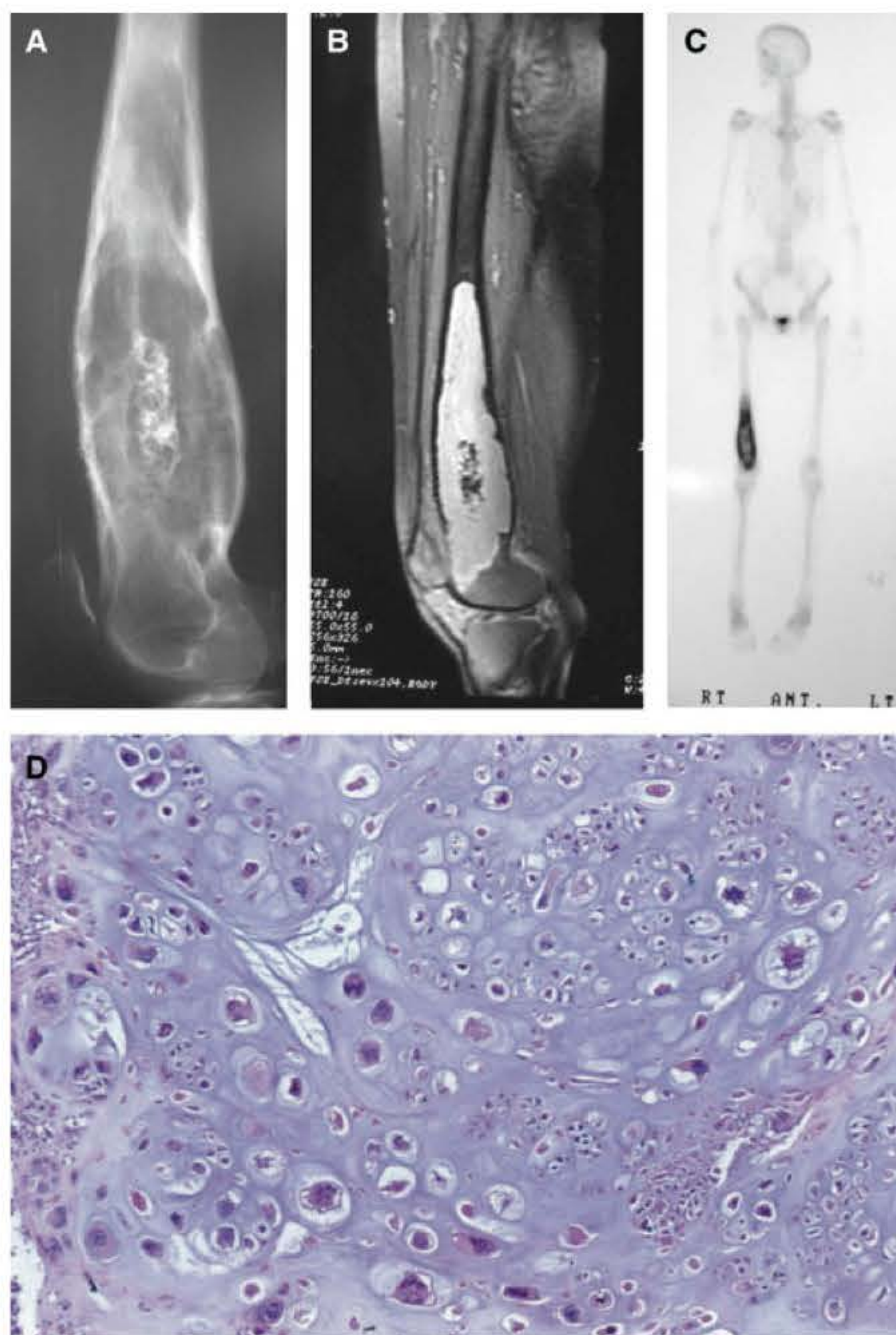
**FIGURA 40.7** Paciente de 15 anos com condroblastoma epifisário da tíbia proximal. **A** e **B.** Radiografia de frente e perfil do joelho. Devido à contratura em flexão do joelho, o espaço articular apresenta-se aparentemente diminuído. Na região epifisária nota-se área radiolúcida com discreto halo esclerótico (setas). O interior da lesão apresenta áreas calcificadas. **C** e **D.** Ressonância magnética do joelho. Além do tumor epifisário na tíbia, observam-se derrame articular e espessamento sinovial. **E.** Microscopia: observar a proliferação de condroblastos, na periferia, com diferenciação cartilaginosa mais madura central e calcificação delicada envolvendo as células, aspecto clássico nessa lesão e conhecido como “calcificação em tela de galinheiro” (setas).



a espessamento cortical e erosão, da porção interna do córtex, além de calcificações do tipo condroide (anelar, arco, pontuada, “flocos de neve” ou em “pipoca”). Pode ocorrer infiltração tumoral formando massa nos tecidos moles adjacentes. O quadro histológico mostra lóbulos cartilagosos irregulares e infiltrantes no osso medular e/ou cortical, compostos por células cartilaginosas atípicas, no interior de suas cavidades e no seio de abundante matriz cartilaginosa basófila ou mixoide. Distinção entre o encondroma e o tumor cartilaginoso atípico/condrossarcoma de baixo grau (grau I) pode ser difícil e sujeito a alta variabilidade interobservador. Alta celularidade tumoral, caráter permeável, ausência de invólucro ósseo, matriz mixoide e idade acima de 45 anos favorecem o condrossarcoma. De acordo com a densidade celular, o grau de atipia nuclear (tamanho e hiper-cromasia), a quantidade de células bi/multinucleadas e figuras de mitose, o condrossarcoma pode ser graduado na escala de I a III. Assim sendo, o tumor cartilaginoso atípico condrossarcoma bem diferenciado grau I apresenta moderada celularidade e contém núcleos aumentados de volume e hiper-cromáticos de tamanho uniforme. Ocasionalmente apresenta células gigantes multinucleadas e mitoses estão ausentes. Já os condrossarcomas moderadamente diferenciados (grau II) são tumores mais celulares e apresentam grau maior de atipia, hiper-cromatismo e volume nucleares. Mitoses podem ser encontradas. As lesões de condrossarcoma grau III são mais celulares, com núcleos mais atípicos e pleomórficos que no grau II e as mitoses facilmente detectadas, sendo que as células na periferia dos lóbulos são menos diferenciadas e de padrão fusocelular. Os tumores bem diferenciados (baixo grau) são os mais frequentes dentre os condrossarcomas clássicos (em torno de 60%), apresentam, em geral, crescimento lento e raramente dão metástases. Já os de grau moderado ocorrem em pouco mais de 30%; os de alto grau são bem mais raros (em torno de 3%), têm crescimento rápido e dão metástases à distância, por via hematogênica, principalmente para os pulmões (Figura 40.8).

## TUMOR GIGANTOCELULAR

Tumor de células gigantes e osteoclastoma são terminologias também utilizadas, devido à riqueza dessas células do tipo osteoclastos. Quanto à histogênese, a ideia mais aceita é de que as numerosas células gigantes não são neoplásicas, mas de natureza reacional. Para muitos autores, o tumor tem origem no tecido estromal, não osteogênico da medula óssea. Esse tecido é constituído por dois tipos de células mononucleadas, as quais têm origem em precursores macrófagos/osteoclastos ou em células primitivas mesenquimais do estroma. Estas últimas apresentam atividade mitótica e, portanto, representariam o real componente neoplásico. A incidência é de cerca de 4%-5% de todos os tumores ósseos primários e se manifesta, em 75% dos casos, entre 20-40 anos, em ambos os sexos. Isso ocorre porque o tumor se desenvolve em esqueleto maduro, com epífises soldadas.<sup>1,3,4</sup> É um tumor que envolve a epífise e a metáfise adjacente de ossos longos, principalmente da extremidade distal do fêmur, proximal da tíbia, distal do rádio e proximal do úmero, em ordem decrescente de frequência. Os aspectos de imagem, em geral, mostram lesão radiolúcida, bem circunscrita, sem esclerose marginal, com zona



**FIGURA 40.8** Mulher de 63 anos com condrossarcoma grau II do fêmur distal direito. **A.** Radiografia de perfil do fêmur distal exibindo erosão do endóstio com abaulamento cortical e, no centro da lesão, área com calcificações “em anéis” ou do tipo “pipoca” (padrões típicos de calcificação de matriz cartilaginosa). **B.** Corte sagital de ressonância magnética de uma sequência ponderada em T2 com supressão de gordura. As calcificações aparecem com baixo sinal, e o tecido cartilaginoso, por ser bem hidratado, em alto sinal. **C.** Cintilografia óssea com aumento acentuado de captação na fase tardia. Entretanto, a captação é heterogênea com a região central do tumor menos captante em função da vascularização pobre do tecido cartilaginoso. **D.** Microscopia: observar tecido neoplásico composto por condrócitos atípicos, exibindo nítida variação de volume e hiper-cromatismo nucleares sobre matriz cartilaginosa basófila.

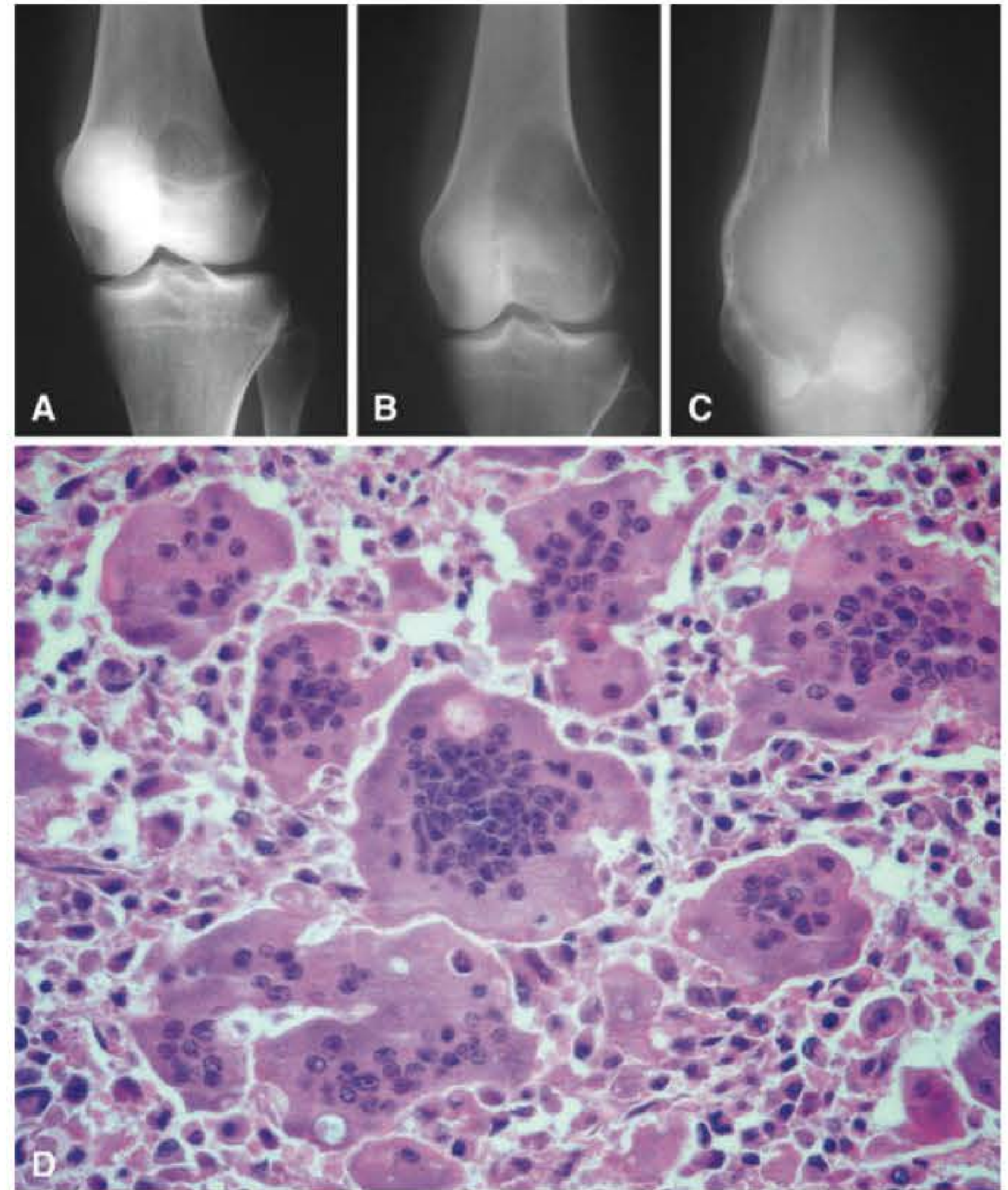
de transição estreita entre esta e o tecido normal. Trabeculações internas podem ser observadas e praticamente não há evidências de matriz calcificada dentro do tumor. Apresenta crescimento ex-cêntrico, que se estende à região subcondral. Também é comum o afilamento e a ruptura da cortical, com expansão para os tecidos moles adjacentes. Histologicamente, esse tumor se caracteriza pela presença de frequentes células gigantes, do tipo osteoclasto, uniformemente espalhadas por entre numerosas células estromais mononucleadas: fusiformes, arredondadas ou ovóides, derivadas de duas populações celulares – uma com feições nitidamente macrófagas, sendo as características nucleares semelhantes às das células gigantes, e outra população composta por células mais



imaturas, ocasionalmente com alto índice mitótico (até > 20 mitoses/CMA), mas sempre de padrão típico. As células gigantes, em geral, são maiores que os osteoclastos habituais, têm o citoplasma fortemente acidófilo e os núcleos vesiculosos com nucléolo proeminente. Podem conter até dezenas de núcleos, tipicamente concentrados na porção central da célula. Essas células gigantes assemelham-se aos osteoclastos nos aspectos morfológicos, à microscopia óptica e ultraestrutural e à imuno-histoquímica. O estroma é bem vascularizado, com áreas de hemorragia recente, antiga ou em organização. Necrose pode ser observada em lesões maiores, e um terço dos casos pode apresentar invasão vascular, especialmente na periferia do tumor, entretanto esse critério, por si só, não tem significado prognóstico, mas é comumente visto em casos com componente tumoral pulmonar. Diagnóstico diferencial histológico é com o tumor marrom do hiperparatireoidismo (dosagem do hormônio da paratireoide, cálcio, fósforo etc.). Apresenta comportamento biológico imprevisível. É considerado tumor benigno, mas localmente agressivo. A recidiva é frequente e pode chegar até 50% dos casos, quando tratados apenas por curetagem. Não há nenhum critério morfológico que possa prever o comportamento biológico desse tumor. Lesões pulmonares são vistas em torno de 2% dos casos, em média 3-4 anos após o diagnóstico. Apresenta crescimento lento e pode regredir espontaneamente; pelo comportamento mais benigno, pode ser considerado implante pulmonar, e não metástase verdadeira. Nos tumores com invasão de partes moles, o melhor tratamento é a ressecção segmentar do osso afetado (Figura 40.9).

### SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

Esses tumores são relativamente incomuns, representam em torno de 6-8% dos tumores ósseos primários malignos e afetam pacientes, em geral, dos 10 aos 25 anos de idade.<sup>1,3,4</sup> Desses casos, 80% ocorrem abaixo dos 20 anos e têm certa predileção para o sexo masculino, numa relação de 1,4/1. Localizam-se principalmente na diáfise ou região metadiafisária dos ossos longos, especialmente fêmur, tíbia e úmero, além dos ossos chatos, como íliaco e escápula. São altamente agressivos, apresentam crescimento rápido, forte tendência a romper a cortical e invadir os tecidos moles. Muitos dos pacientes têm febre, anemia secundária, leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), manifestações que podem ser confundidas com osteomielite. Os achados radiográficos são de lise ou rarefação óssea, de dimensões variadas. É comum a neoformação óssea periosteal, em lâminas superpostas, lembrando “casca de cebola”. Esse aspecto é devido ao crescimento tumoral na cortical, que é intercalado por camadas de osso reativo. Esse achado de imagem é característico, mas não patognomônico. Uma massa de partes moles, em geral desproporcional ao envolvimento ósseo, é associação frequente e pode ser bem demonstrada através de estudos de ressonância magnética. Histologicamente apresenta-se com tumor sólido, ricamente celular, formado por células pequenas e redondas, de aspecto monótono, dispostas em aglomerados compactos, tendo de permeio esparsas traves conjuntivas delicadas e vascularizadas. O citoplasma é escasso, pálido ou levemente acidófilo e os limites são indistintos. O



**FIGURA 40.9** Três imagens evolutivas de um tumor gigantoce-lular. **A.** Lesão radiolúcida bem delimitada metafisária. **B.** Tumor apresentou aumento acometendo a epífise do fêmur. **C.** Por ser um tumor agressivo localmente, causou ruptura da cortical e invasão de partes moles. **D.** Microscopia: observar proliferação celular rica em células gigantes multinucleadas do tipo osteoclastos. Essas células contêm grande número de núcleos que se concentram na porção central. O estroma é constituído por células alongadas ou ovaladas do tipo fibroblastos e histiócitos, respectivamente.

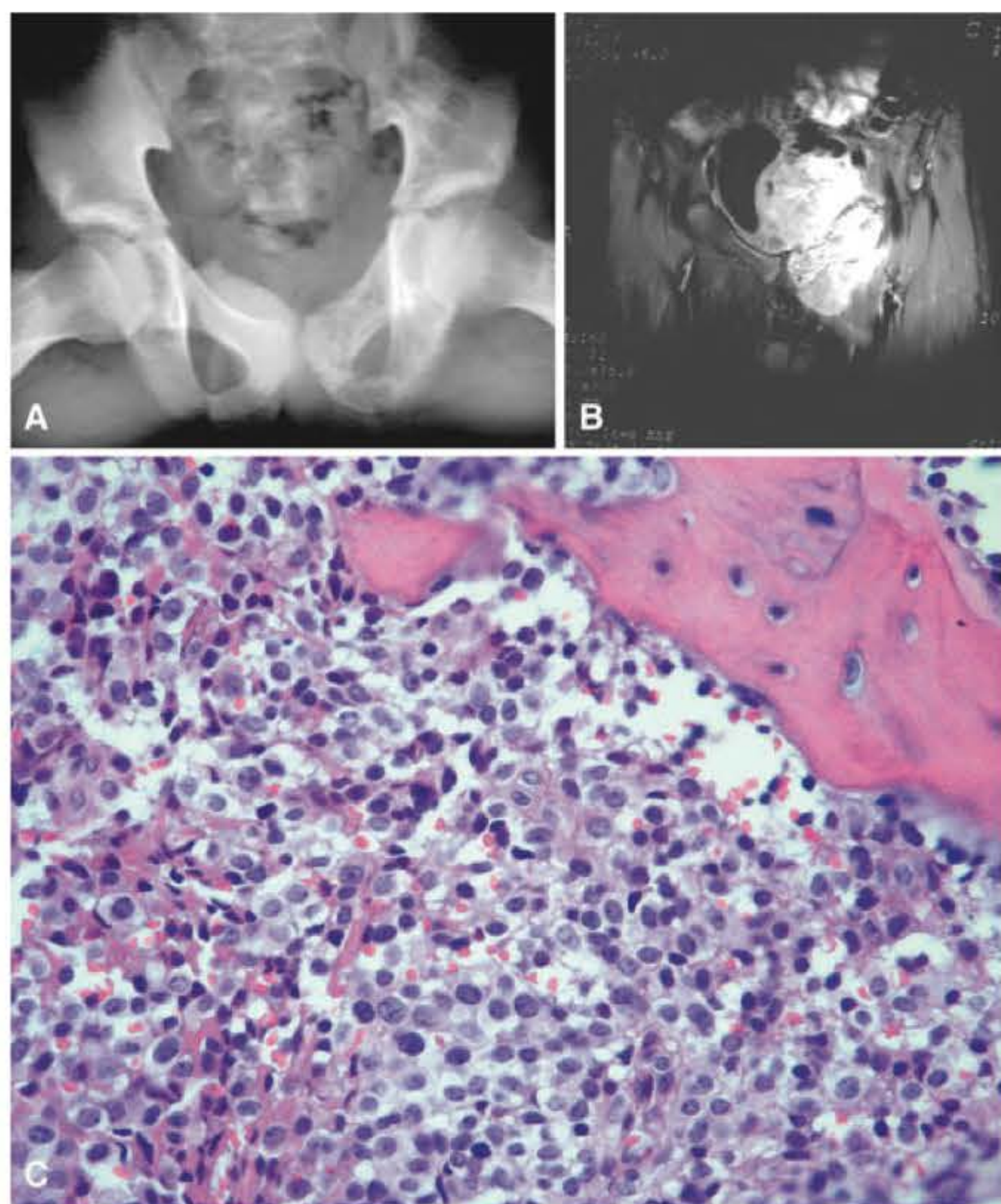
núcleo é esférico ou elipsoide, escuro, com cromatina delicada e contém um ou mais nucléolos pouco evidentes. O tamanho do núcleo é duas a três vezes o núcleo de um eritrócito. As mitoses, em geral, são escassas. As células são ricas em glicogênio (PAS positivo, diástase lábil). A ausência de fibras de reticulina contribui para diferenciar esse tumor do linfoma ósseo e do neuroblastoma. Marcadores teciduais próprios para os linfomas são mais específicos e, no caso do neuroblastoma, a idade dos pacientes (geralmente abaixo dos 4 anos) e a elevada excreção urinária de catecolaminas são fundamentais no diagnóstico diferencial. A histogênese dessa família de tumores sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) é ainda discutida, considerando-se que seja originária de elementos primitivos da medula óssea. Tem sido proposto que o sarcoma de Ewing seja uma forma menos diferenciada dos PNET e, numa dimensão espectral, de um lado estaria o sarcoma de Ewing indiferenciado, com expressão imunofenotípica para marcadores como vimentina e CD99, e do outro o PNET, o qual apresenta alguma diferenciação neural. Essa diferenciação pode ser reconhecida, morfológicamente, através do arranjo celular com nítida formação de pseudorosetas ou mesmo rosetas de Homer-Wright e através do estudo imuno-histoquímico. Neste, além



da imunopositividade para marcadores semelhantes ao sarcoma de Ewing, há a expressão para pelo menos dois neuromarcadores além da NSE (enolase neural específica), que podem ser: sinaptofisina, proteína S-100, cromogranina e outros. Tanto o sarcoma de Ewing quanto o PNET mostram translocação cromossômica recíproca somática envolvendo os cromossomos 11 e 22, sendo que na maioria dos casos (85%) apresentam o seguinte rearranjo cromossomal: t(11;22) (q24;q12) e fusão gênica *EWSR1-FLI1*. As metástases são precoces e principalmente para os pulmões, fígado e outros ossos. Apesar da agressividade do tumor, é altamente sensível à rádio/quimioterapia, o que tem tornado o prognóstico promissor. Com o avanço terapêutico, cerca de dois terços dos pacientes têm sido curados dessa doença, nos últimos anos (Figura 40.10).

### PLASMOCITOMA/MIELOMA MÚLTIPLO

É considerado um dos tumores de origem hematopoiética mais comuns e a neoplasia óssea primária maligna mais frequente, no indivíduo mais velho. Em geral, tem manifestação multicêntrica

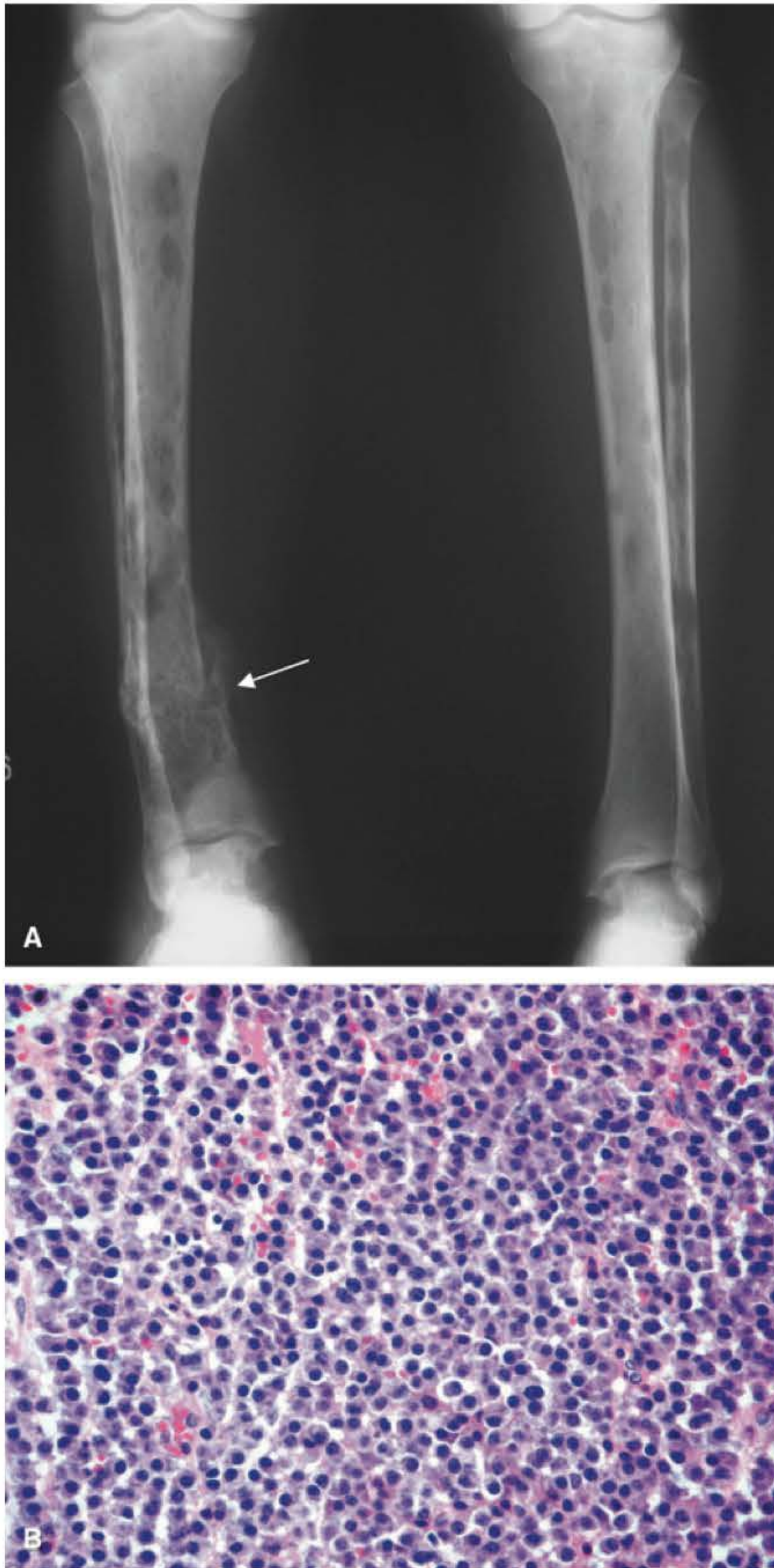


**FIGURA 40.10** Adolescente de 12 anos com queixa de dor em coxa e joelho esquerdos em decorrência de um sarcoma de Ewing pélvico. **A.** Radiografia de frente da bacia com lesão de predomínio osteolítico no púbis e no ísquio esquerdos com reação periosteal. **B.** Corte coronal de ressonância magnética da pelve com enorme massa tumoral estendendo-se para partes moles, causando acentuado desvio da bexiga. O acometimento extenso de partes moles é característico do sarcoma de Ewing. **C.** Microscopia: tecido neoplásico densamente celular, composto por células imaturas, redondas e escuras, com destruição e substituição ósseas. Observar trave óssea corroída residual (canto superior à direita).

(mieloma múltiplo). Na forma isolada, mais rara, é denominado plasmocitoma/mieloma solitário. Na maioria dos pacientes apresenta-se entre a 6ª e 7ª décadas, sendo muito raro abaixo dos 40 anos (10%).<sup>1,3,4</sup> Ambos os sexos são igualmente afetados, embora algumas estatísticas tenham demonstrado certa predileção para os homens. Localiza-se preferencialmente em ossos que contêm medula óssea funcionante na idade adulta, como calota craniana, corpos vertebrais, pelve, arcos costais, esterno e porção proximal dos ossos longos. As manifestações clínicas mais comuns são dor, fraqueza e anemia resultante da substituição da medula por tecido neoplásico, associadas a rarefação óssea (osteoporose) e fratura patológica nas lesões maiores. Também o envolvimento vertebral pode levar à compressão da medula espinhal e dos troncos nervosos. A destruição óssea também é responsável por hipercalcemia e hipercalcúria, com consequente nefrocalcinose e calcificações metastáticas. Imuno-depressão e alterações das proteínas séricas, especialmente das gamaglobulinas anômalas e outras proteínas monoclonais da classe da IgG (50%) e IgA (20%-25%) produzidas pelas células tumorais, são responsáveis pela maior tendência às infecções intercorrentes e pela elevação da eritrossedimentação. Proteína monoclonal-cadeia leve de Bence-Jones e componente M são detectados, no soro e na urina, na grande maioria dos casos. A eliminação dessas proteínas anormais pelos rins, associada a hipercalcúria e amiloidose secundária (6%-10%), com depósito principalmente nesses órgãos, é causa de lesões tubulares que resultam em insuficiência renal, tão comum nesses pacientes (rim do mieloma). As imagens radiográficas classicamente mostram lesões líticas ósseas, bem demarcadas, sem esclerose marginal. As primeiras e mais severas manifestações são vistas nos seguintes ossos: calota craniana, vértebras, costelas e pélvis. Em torno de 12%-25% dos casos podem se apresentar sem foco de destruição óssea tumoral detectável, mas com imagem radiolúcida de forma difusa, semelhante à osteoporose generalizada. Os principais diagnósticos diferenciais radiográficos são metástases de carcinoma seguidas de linfoma ósseo e hiperparatireoidismo. À microscopia, o padrão mais típico é o de infiltração difusa, na qual são observados “lençóis” de células pequenas, densamente agrupadas, com núcleos excêntricos e redondos, cromatina condensada com distribuição em “roda de carroça”, semelhante a plasmócitos. Pode haver células maiores bi/trinucleadas, presença de atipias celulares e aumento do índice mitótico, diretamente proporcionais ao grau histológico da neoplasia. O citoplasma, especialmente nas formas mais bem diferenciadas, é abundante e acidófilo, devido à riqueza em material proteico (imunoglobulinas anômalas) produzido pelas células tumorais. O imunofenótipo expressa vários marcadores pan-plasmocíticos, incluindo CD 138, CD 38 e fator de transcrição de células plasmáticas MUM 1. Caracteristicamente, expressa imunoglobulina monotípica (Ig) citoplasmática e perde a de superfície, sendo que das proteínas de cadeia leve apresenta a típica proteína de Bences Jones. A positividade monotípica de imunoglobulina *kappa* ou *lâmbda* estabelece o diagnóstico de malignidade e afasta plasmocitose reacional. Também o estudo imuno-histoquímico pode ser útil no diagnóstico diferencial com linfomas B, pois em 95% dos casos de plasmocitoma mostram-se negativos para marcadores pan-B (CD 19) e em 70%-80% para CD20. O prognóstico é reservado, geralmente



é uma doença incurável, sendo a média de sobrevida de 3 anos, e apenas 10% sobrevivem 10 anos. A redução do tempo de sobrevida está relacionada a estágio clínico avançado, insuficiência renal, grau de comprometimento da medula óssea, atividade proliferativa tumoral e certas anormalidades relacionadas a marcadores de natureza genética, como translocações t(4;14) e t(14;16), além de deleções-alvo em cromossomo 17p13(TP53) (Figura 40.11).<sup>1</sup>



**FIGURA 40.11** Mieloma múltiplo. **A.** Lesões osteolíticas que se confluem nas tíbias e fíbulas. No lado direito observa-se fratura patológica em consolidação da tíbia (seta). **B.** Microscopia: neoplasia composta por infiltração difusa e monótona de células plasmocíticas bem diferenciadas, exibindo discreta variação de volume e hipercromatismo nucleares.

## METÁSTASE ÓSSEA

Metástase óssea é considerada um implante tumoral descontínuo em relação ao tumor primário. É também definida como neoplasia secundária, que surge a partir de células transportadas do tumor primário e que crescem separadamente dele. A metástase define, inequivocamente, um tumor como maligno e é considerado o último evento no processo de desenvolvimento do câncer. Os tumores metastáticos são a forma mais comum de câncer esquelético, principalmente em pacientes portadores de carcinoma. A frequência de metástase depende da meticulosidade com que os ossos são examinados macro e microscopicamente. Segundo algumas observações em autópsias<sup>4</sup> com representação ampliada foram demonstradas até 70% de metástases em pacientes que morreram de carcinoma. Através de cintilografia do esqueleto, a presença de metástase é observada em 85% dos casos. O desenvolvimento efetivo do processo de metástase inclui uma série de eventos: proliferação neoplásica, transformação e crescimento invasivo, angiogênese, invasão vascular, adesão à parede vascular, embolização, extravasamento, depósito e, finalmente, formação de metástase. Cada fase do processo apresenta múltiplos eventos moleculares, ainda não totalmente elucidados. A progressão tumoral pode ser cessada em cada ponto da cascata, sendo que as células tumorais podem não sobreviver às influências do extra/intracelular. Também o processo pode ocorrer de forma não sequencial. A habilidade de dar metástase está diretamente vinculada à heterogeneidade clonal. Subclones dentro da população celular tumoral podem ter alta propensão para dar metástase, entretanto outros têm potencial mínimo ou ausente. Os sintomas clínicos mais comuns são dor, edema e maior sensibilidade local ou hiperestesia. A dor é insidiosa e progressiva. Dor abrupta pode ocorrer secundariamente à fratura óssea. As lesões, em geral, são múltiplas, mas podem ser únicas, causando muitas vezes problema no diagnóstico diferencial com neoplasias primárias. Qualquer neoplasia pode disseminar-se para os ossos, porém dados pessoais e da literatura mostram que os carcinomas predominam sobre os sarcomas. Em adultos, mais de 75% das metástases originam-se de cânceres da: próstata; mama, rim e pulmão. Em crianças, as metástases ósseas provêm de neuroblastoma, tumor de Wilms, osteossarcoma, sarcoma de Ewing e rhabdomyosarcoma. Também quanto à distribuição no esqueleto, qualquer osso pode ser sede de metástases. Os mais comumente envolvidos, em ordem de frequência, são corpos vertebrais, pelve, fêmur proximal, crânio, costela, úmero proximal e esterno. Chama a atenção que todos esses ossos têm em comum a presença de medula óssea funcional, inclusive na idade adulta. Os fatores que predis põem ao forte envolvimento das vértebras são: presença de capilares sinusoides, medula hematopoiética, plexos venosos conectados com órgãos torácicos e abdominais, e plexo venoso vertebral de Batson. Esse plexo não tem válvulas venosas para controlar o fluxo de sangue. O aumento da pressão no tórax ou no abdome faz com que o sangue sofra um desvio do sistema cava para o plexo vertebral. Assim sendo, os êmbolos neoplásicos têm livre acesso e facilmente ganham as vértebras. Na maioria das vezes, a neoplasia óssea metastática é de origem epitelial, ou seja, carcinomatosa. Ela é facilmente diagnosticada em cortes de rotina, corados por H&E, pois o osso não possui epitélio. Além disso,



alguns carcinomas, pelas características morfológicas próprias, permitem elucidar o diagnóstico. É o caso dos carcinomas epidermóides com as típicas formações de pérolas córneas. Também o diagnóstico histológico é simples em alguns adenocarcinomas metastáticos, como o carcinoma renal de células claras e o carcinoma folicular da tireoide (foliculos com coloide). Mas, em algumas situações, o patologista poderá ter dificuldade. A análise imuno-histoquímica tem sido utilizada como método complementar de grande valia no diagnóstico das neoplasias metastáticas e na detecção da sua origem (sítio primário). As metástases ósseas podem apresentar reações estromais distintas, comumente correlacionadas com os achados radiológicos. São subdivididas nos seguintes padrões morfológicos (Figura 40.12):

**1. Osteolítico:** observa-se franca destruição de traves ósseas. Estas apresentam-se corroídas, fragmentadas ou mesmo necróticas (sequestro), e o estroma substituído pela neoplasia invasiva. A lise óssea ocorre por diversos fatores: ação direta das células neoplásicas, secreção de fatores de necrose, ativação de monócitos e estímulo de osteoclastos. Várias substâncias produzidas pelas células neoplásicas podem estimular osteoclastos, como: fatores de crescimento, citocinas, TGF- $\alpha$  e  $\beta$ , fatores de crescimento derivados das plaquetas, interleucina 1 e fatores de necrose tumoral. Como exemplos: metástases de carcinoma renal e da tireoide.

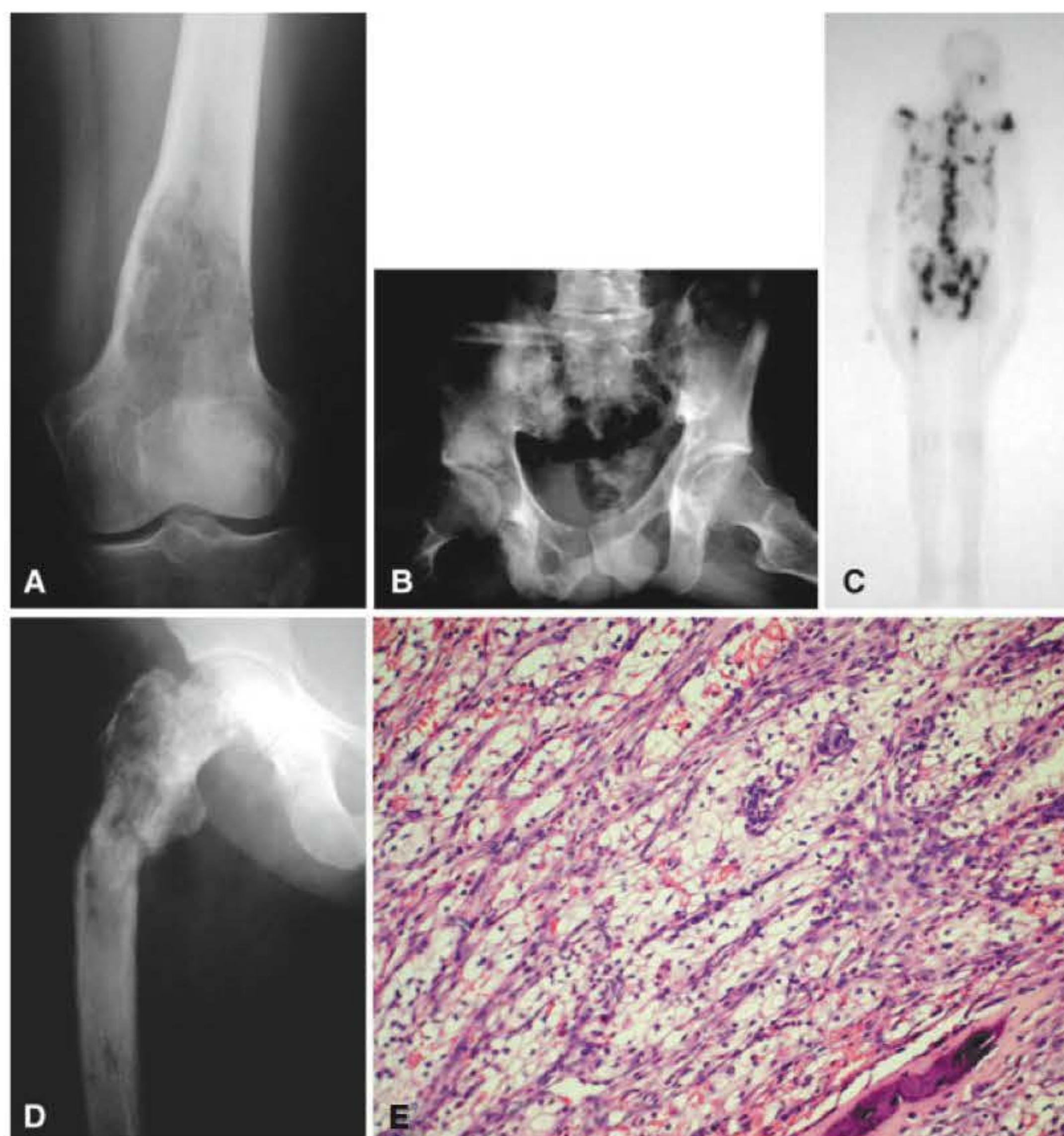
**2. Osteoblástico:** observa-se proliferação óssea de padrão reacional com rima de osteoblastos envolvendo as traves ósseas neoformadas. Isso ocorre devido à produção de fator estimulante de osteoblastos pela neoplasia. Metástases de carcinoma da próstata e meduloblastoma são bons exemplos dessa situação.

**3. Desmoplásico:** observa-se proliferação fibrosa e colagenizada marcante do estroma, muitas vezes comprimindo e encobrindo cordões e células neoplásicas. Isso ocorre pela produção de fator estimulante de fibroblastos. Carcinoma ductal da mama metastático deve ser citado como exemplo.

**4. Misto:** vários padrões estromais se associam. Exemplo comum é o carcinoma ductal da mama e do cólon.

### TUMORES ÓSSEOS DE NATUREZA NEOPLÁSICA NÃO DEFINIDA (OMS, 2013)

Esse grupo era, anteriormente, classificado como lesões ósseas pseudotumorais, contudo, na nova classificação da OMS (2013)<sup>1</sup>, passou à denominação de tumores ósseos de natureza neoplásica não definida. Aqui serão discutidas as lesões mais frequentes e as de maior importância na clínica reumatológica.



**FIGURA 40.12** Metástases ósseas. **A.** Carcinoma renal. **B e C.** Adenocarcinoma de próstata. **D.** Fratura patológica por metástase de câncer de mama. **E.** Microscopia: carcinoma metastático de células claras (tumor primário: hipernefoma/carcinoma renal de células claras). Observar estruturas tubuloglandulares e cordonais, compostas por células epiteliais, com citoplasma amplo e claro, em caráter infiltrativo, no tecido ósseo. Notar delgada trave óssea residual (canto inferior à direita).



## CISTO ÓSSEO ANEURISMÁTICO

Dentro desse grupo, o cisto ósseo aneurismático é uma das lesões mais comuns.<sup>1,3,4</sup> O seu crescimento é rápido e pode atingir grandes dimensões, principalmente quando as cavidades são preenchidas por sangue, podendo ser confundidas com lesão maligna. A causa é desconhecida. Alguns admitem origem traumática ou organização peculiar de um fenômeno hemorrágico intraósseo ou intralesional. O cisto ósseo aneurismático pode surgir de novo, sem lesão óssea prévia, ou pode ser secundário, isto é, associado a outro tumor ósseo, de qualquer natureza. Ocorre em qualquer faixa de idade, sendo mais comum (80%) nas duas primeiras décadas da vida e não tem predisposição quanto ao sexo. A localização principal é a metáfise dos ossos longos, sobretudo o fêmur, seguida da coluna vertebral e ossos chatos. Sua localização, frequentemente excêntrica, com abaulamento do periósteo, justifica a designação de cisto ósseo aneurismático. A imagem se caracteriza por lesão osteolítica, expansiva, de limites bem definidos, aspecto insuflante e multiloculado. Em geral, associa-se a adelgaçamento cortical e leve esclerose reacional subperiosteal, formando uma delgada capa envolvendo a lesão. Internamente possui múltiplas septações, conferindo aspecto peculiar em “bolhas de sabão”. Esses septos podem apresentar aumento de radiodensidade, devido à ossificação secundária. O conteúdo sanguíneo das cavidades pode sofrer um processo de sedimentação, separando o plasma dos elementos celulares do sangue, deixando um sinal característico de nível entre os mesmos, denominado nível líquido-líquido, que é muito bem demonstrado através de exames de ressonância magnética. À histologia, observam-se cavidades irregulares e intercomunicantes, de vários tamanhos, sem revestimento endotelial, preenchidas por sangue e permeadas por septos de espessura variável. Esses septos são constituídos por tecido conjuntivo vascularizado, pouco a moderadamente celular, compostos por fibroblastos típicos e proliferação óssea reacional, com rima de osteoblastos. Também são observadas células gigantes do tipo osteoclastos esparsas ou mesmo margeando as cavidades císticas. Pode haver lesões mais celulares (variante sólida do COA), compostas por células estromais fusiformes e por agregados de células gigantes do tipo osteoclastos. Estes, por sua vez, geralmente envolvem áreas hemorrágicas em diversas fases de absorção. É uma lesão com potencial de recorrência local, sendo o índice de recidiva pós-curetagem de 20%-70% dos casos.

## DISPLASIA FIBROSA

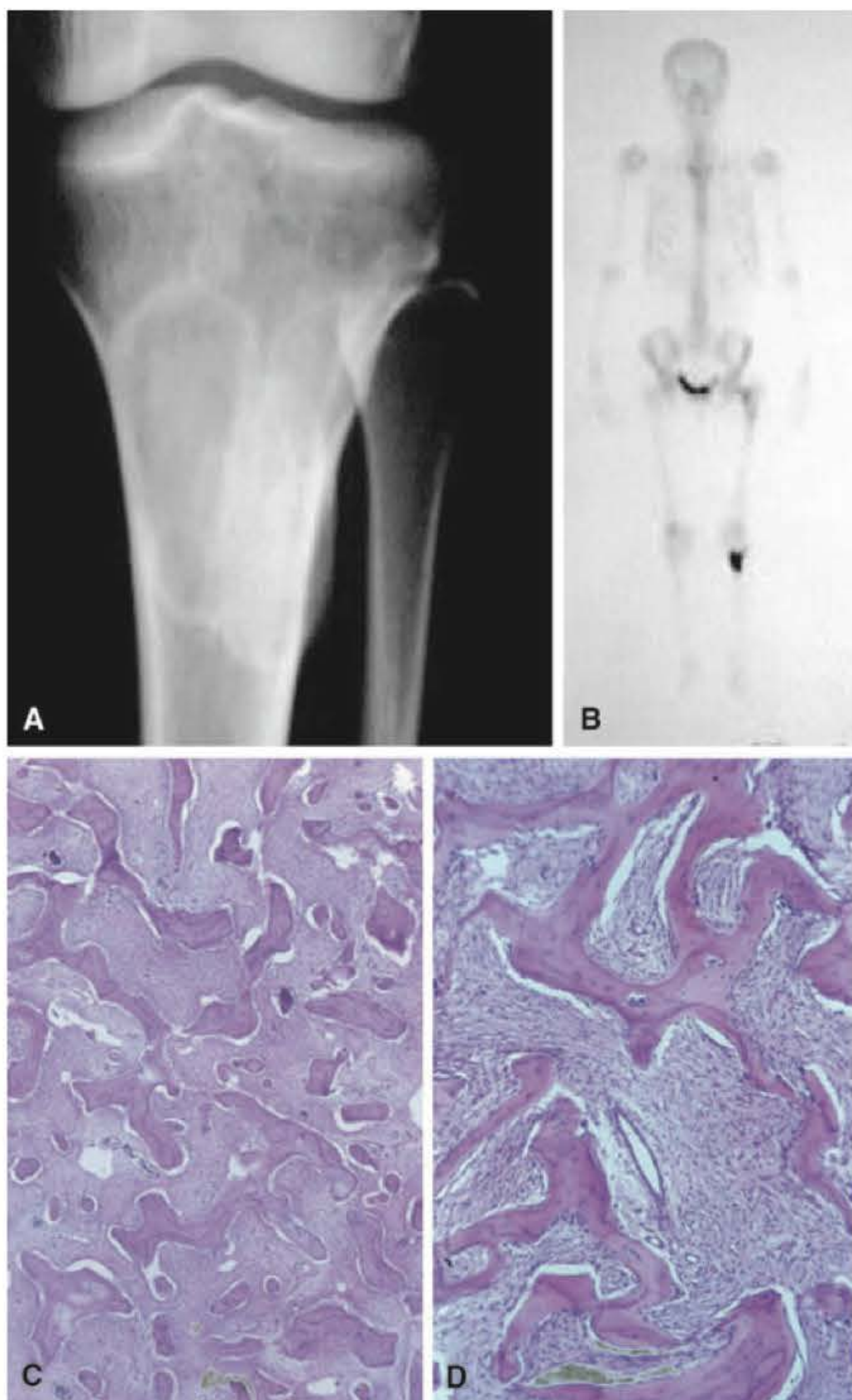
Representa desordem fibro-óssea benigna, provavelmente uma malformação ou anomalia do desenvolvimento do mesênquima formador de osso, sem fatores hereditários ou familiares. Pode apresentar-se na forma solitária (monostótica) ou multifocal (poliostótica). As lesões poliostóticas podem ter distribuição homolateral no esqueleto (monomélica) ou bilateral e difusa (polimélica). Algumas formas mais graves da doença poliostótica podem estar associadas a outras manifestações clínicas, como é o caso da síndrome de Mac-Cune-Albright, caracterizada por disfunção endócrina múltipla, puberdade precoce e displasia óssea polimélica, e da síndrome de

Mazabraud, displasia fibrosa poliostótica associada a mixomas dos tecidos moles. A distribuição topográfica mais comum, em ordem decrescente, no esqueleto é: fêmur, tíbia, maxila, crânio e costelas. As lesões podem levar a deformidade do osso afetado; fratura patológica pode ser o sintoma inicial. O aspecto radiográfico depende da proporção dos componentes ósseo e fibroso que substituem o tecido ósseo preexistente e de modificações evolutivas com a idade da lesão e de fenômenos secundários (fratura etc.) associados. Nas lesões clássicas, o padrão radiográfico típico é denominado “aspecto em vidro fosco” ou “vidro despolido” (radiopaco). Quando predominar o tecido conjuntivo, a lesão pode mostrar aspecto transparente cístico. A lesão cresce a partir da porção medular em direção à cortical, expandindo os contornos do osso com adelgaçamento da cortical, promovendo deformidades importantes do osso afetado. A morfologia apresenta, basicamente, dois componentes principais: fibroso e ósseo. O primeiro representa o estroma conjuntivo, é composto por células fusiformes do tipo fibroblastos, que se dispõem em várias direções, por vezes formando “redemoinhos” ou distribuição vorticular. A produção de colágeno por essas células varia muito de uma lesão para outra e mesmo dentro da própria lesão. Algumas são muito colagênicas, outras pouco, com estroma frouxo, mixoide, formando inclusive cavidades císticas. O outro componente é o tecido ósseo ou matriz osteoide imatura, de padrão metaplásico. Este apresenta-se em quantidade e distribuição também bastante variada. Devido à natureza metaplásica, as traves ósseas não são margeadas por osteoblastos nem osteoclastos. Elas se dispõem de forma curiosa, anastomosante, lembrando letras chinesas, o “U” ou o “V” do nosso alfabeto. Tecido cartilaginoso pode, às vezes, estar associado. O prognóstico é bom; contudo, de forma rara pode sofrer transformação maligna, com maior chance a forma poliostótica da doença, e principalmente para osteossarcoma ou fibrossarcoma (Figura 40.13).<sup>1,3,4</sup>

## TUMOR MARROM DO HIPERPARATIREOIDISMO

Esse tumor se caracteriza por múltiplas lesões líticas ósseas em função da secreção excessiva de hormônio da paratireoide (PTH). Essa condição pode ocorrer, na sua grande maioria (até 85%),<sup>3,4</sup> devido a tumores dessa glândula ou por hiperplasia primária de uma ou mais paratireoides (10%). Outra condição comum de hiperparatireoidismo é a hiperplasia secundária das paratireoides, em consequência de qualquer processo de hipocalcemia prolongada. Os achados macroscópicos e de imagem podem mostrar, em geral: múltiplas áreas de reabsorção da cortical óssea, com adelgaçamento da diáfise e aparecimento de imagens de aspecto lacunar, zonas de osteoporose e fraturas, osteomalácia e distrofia fibrosa, com deformidades ósseas, caracterizadas por encurvamento e colapso de vértebras, hematomas intraósseos e cistos residuais com imagem de lise óssea. Os alvéolos dentários podem mostrar alterações precoces, como a reabsorção da lâmina dura. Sinais de perda óssea também podem ser vistos na clavícula, ossos curtos das extremidades e sínfise pubiana. São denominados “tumores castanhos” ou





**FIGURA 40.13** Displasia fibrosa da fíbula proximal esquerda. **A.** Radiografia com lesão bem delimitada com bordas escleróticas e aspecto de vidro fosco. **B.** Aumento de captação na tíbia proximal esquerda na fase tardia da cintilografia óssea. Existe captação também na porção proximal do fêmur esquerdo, onde há outro foco displásico operado. **C e D.** Microscopia: observar exuberante proliferação de traves ósseas anastomosantes, com disposição clássica, lembrando “letras do alfabeto chinês”. Essas traves têm padrão metaplásico e o estroma é fibroso, moderadamente celular, sem atipias e com vasos ectasiados e armados.

marrons devido à grande quantidade de hemossiderina derivada das áreas hemorrágicas. À microscopia, é comum grande atividade osteoclástica. Os osteoclastos se agrupam ao redor de áreas hemorrágicas; o estroma é fibroso, com vasos neoformados, e traves ósseas delgadas (osteoporóticas) periféricas podem ser observadas, além de proliferação óssea regenerativa, devido às microfraturas. A riqueza em osteoclastos pode levar a dificuldade no diagnóstico microscópico, com outras lesões ósseas, ricas em células gigantes. A tendência dos osteoclastos de envolverem as áreas de hemorragia, além de o acometimento ser, principalmente, na porção diafisária dos ossos longos, nos

casos típicos, ajuda no diagnóstico diferencial com o tumor de células gigantes. Neste, a lesão é metaepifisária (ver dados anteriormente apresentados).

### DOENÇA ÓSSEA DE PAGET

Também denominada osteíte deformante, foi descrita por James Paget em 1876 e é caracterizada por remodelação óssea excessiva e desordenada. Tem certa predileção para o sexo masculino, após os 40 anos. Pode apresentar-se na forma monostótica, com envolvimento isolado, principalmente na tíbia, no ílio, no fêmur, no crânio, na vértebra ou no úmero, e na forma poliostótica ou generalizada, mais rara (15%), que compromete principalmente ossos da bacia, crânio e esqueleto axial.<sup>1,3,4</sup> Dor, no osso afetado, é o sintoma mais comum, secundária a microfraturas e crescimento ósseo excessivo, por vezes com compressão de medula espinhal ou raiz nervosa. A etiologia não está totalmente esclarecida. Têm sido identificadas partículas de paramixovírus (retrovírus lento) em osteoclastos, osteoblastos e osteócitos, nessa doença. A sequência repetitiva e sobreposta de eventos pode ser dividida em estágio inicial osteolítico, seguido de uma fase osteoclástica e osteoblástica, que evolui com predomínio de atividade osteoblástica ou estágio de esclerose. A marca histológica desse processo de lise e remodelação do osso lamelar é o padrão em “mosaico” deixado por uma linha cimentante bem demarcada e aposição óssea imatura ou não lamelar adicional. O grau de atividade da doença pode ser medido pela intensidade do processo de remodelação óssea. A imagem radiográfica reflete o estágio histológico. Pode mostrar desde áreas líticas isoladas, áreas alternadas de osteólise e de esclerose, como a imagem em “flocos de algodão” na tábua craniana, até esclerose marginal, demonstrada pelo aspecto clássico em “moldura” no corpo vertebral, e deformidades dos ossos longos com espessamento cortical e encurtamento da tíbia e do fêmur. A doença, em geral, é de evolução lenta e benigna. A complicação mais séria é o desenvolvimento de sarcomas, que ocorrem em 5%-10% dos pacientes, principalmente com doença poliostótica. Destes, metade ou mais corresponde a osteossarcoma (Figura 40.14).

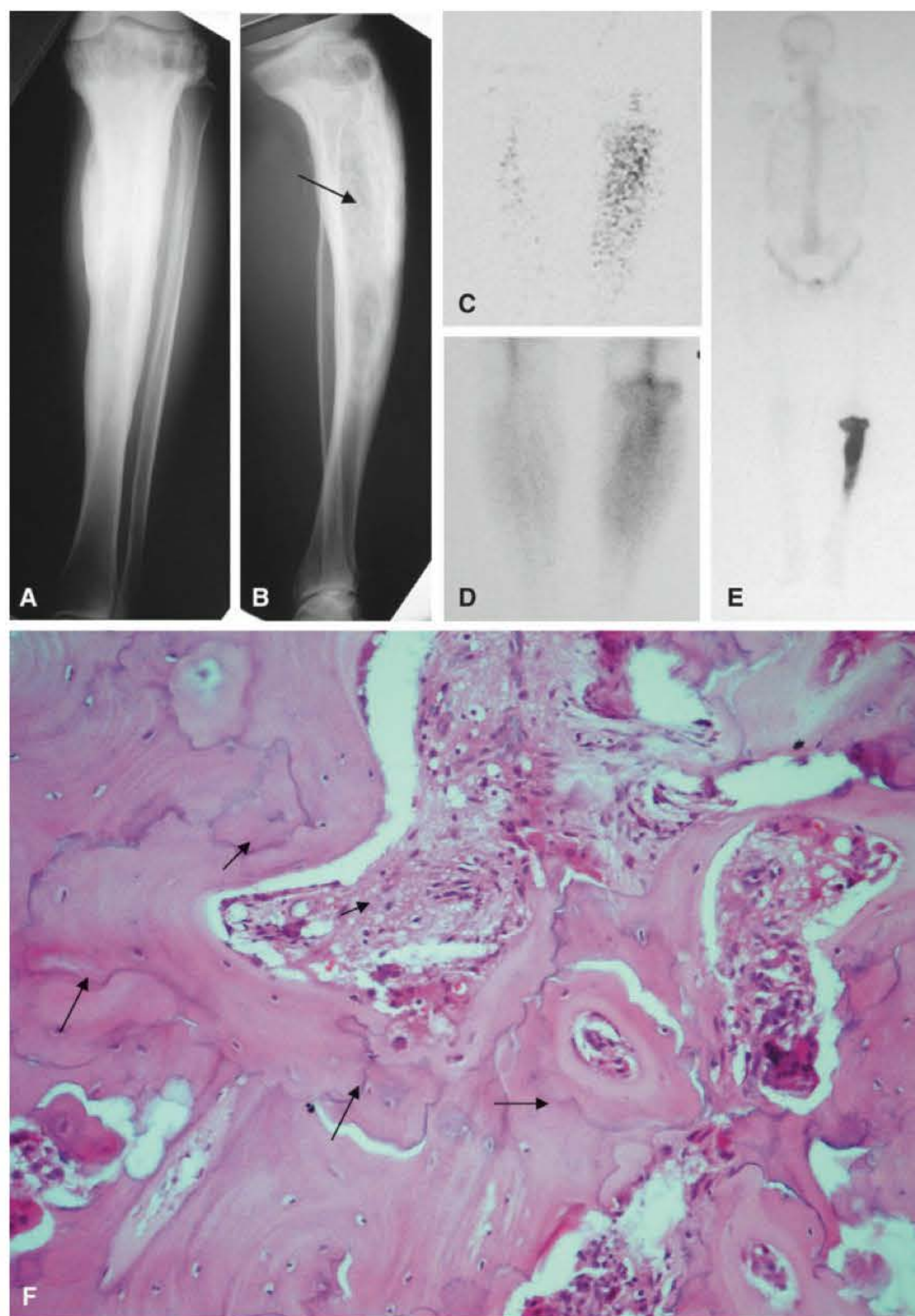
### LESÕES TUMORAIS ARTICULARES

Aqui serão consideradas apenas as lesões principais e de ordem prática para o reumatologista.

### CONDROMATOSE – OSTEOCONDROMATOSE ARTICULAR

Condromatose ou osteocondromatose sinovial é uma condição pouco comum, considerada neoplasia benigna, que se apresenta como múltiplos nódulos metaplásicos de cartilagem hialina no estroma sinovial. É geralmente monoarticular e afeta, principalmente, grandes articulações como o joelho (2/3 dos casos) e articulação coxofemoral, mas qualquer articulação pode ser acometida, inclusive a ATM.<sup>1,3,4</sup> A idade de acometimento é bastante variável, desde a primeira à sétima década, com pico de incidência na quinta. O sexo masculino é predominantemente



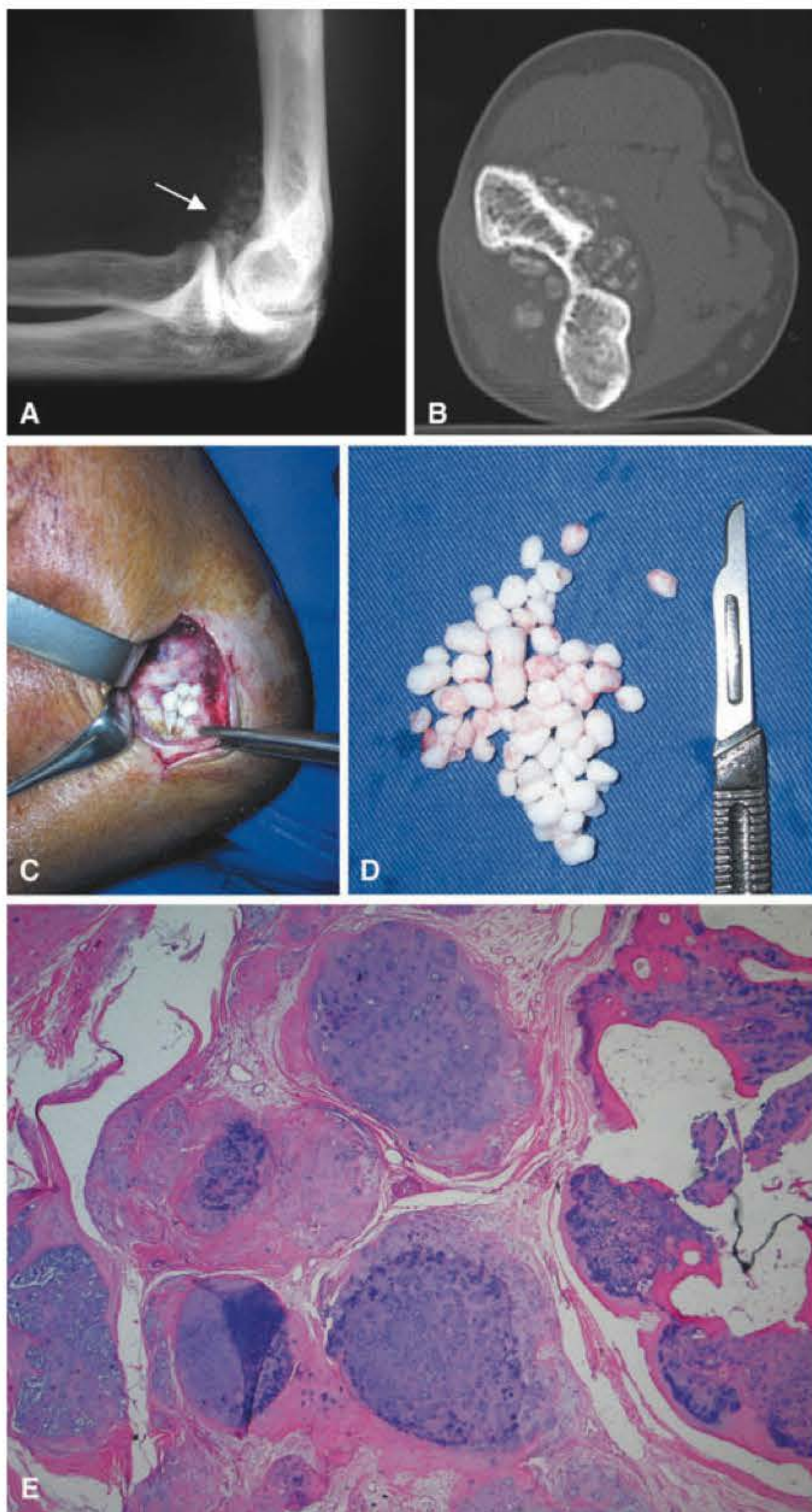


**FIGURA 40.14** Doença de Paget na fase ativa acometendo a tíbia esquerda de um homem de 70 anos. **A.** Radiografia de frente dos ossos da perna mostra espessamento cortical extenso com esclerose. Na região epifisária observam-se áreas osteolíticas associadas a espessamento de trabéculas. **B.** Na radiografia em perfil, além do arqueamento da tíbia, observa-se na diáfise (seta) uma área de osteólise com aparência da letra “V”. **C.** Fase angiográfica da cintilografia óssea com fluxo aumentado na tíbia esquerda. **D.** Fase de equilíbrio demonstra aumento de permeabilidade capilar na tíbia esquerda. **E.** Fase tardia com intenso aumento de captação nos dois terços proximais da tíbia esquerda, desenhando o formato do osso. **F.** Microscopia: presença de remodelação óssea, caracterizada por traves irregulares, de espessura variável, com predomínio de traves alargadas. Observar frequentes linhas cementantes, dispostas em “mosaico” (setas). Há moderada atividade osteoblástica e osteoclástica na periferia das traves ósseas e certo grau de fibrose do estroma.

afetado, na proporção de 2:1. Os sintomas mais comuns são dor, edema, nódulos palpáveis e limitação de movimentos de evolução crônica, além de osteoartrite secundária. Nos casos clássicos, feições radiográficas e TC mostram nódulos articulares e periarticulares com calcificações em anel, do tipo condroide, ou granulares e salpicadas. Não raro, os nódulos podem apresentar padrão de mineralização em casca de ovo com centro radiolúcido. Os nódulos, quando não calcificados, podem

aparecer na efusão articular como pequenas massas redondas, através da ressonância magnética. Toda a sinóvia pode estar acometida por múltiplos e pequenos nódulos, variando desde < 1 mm a > 1 cm, que podem coalescer e formar massas multinodulares. Na histologia, esses nódulos são constituídos por cartilagem hialina ou mixoide, com densidade celular de condrócitos elevada, formando agrupamentos. Os condrócitos podem apresentar, de forma característica, certa atipia nuclear (binucleação





**FIGURA 40.15** Condromatose sinovial do cotovelo esquerdo. **A.** Radiografia do cotovelo esquerdo com calcificações circulares na fossa coronóidea (seta). **B.** Corte axial de tomografia computadorizada com múltiplos corpos livres nas fossas coronóidea e do olécrano. **C.** Intraoperatório: abertura do cotovelo pela via lateral onde se observam vários corpos livres. **D.** Aspecto macroscópico dos corpos livres. **E.** Microscopia: observar múltiplas estruturas nodulares, compostas por tecido cartilaginoso bem-diferenciado, exibindo graus variados de ossificação endocondral associada.

e aumento de volume), sem contudo indicar malignidade ou comportamento mais agressivo. As lesões podem sofrer ossificação endocondral, também referida como osteocondromatose. Essa condição deve ser diferenciada de corpos livres intra-articulares, os quais são secundários a processo degenerativo de lesão preexistente na articulação. Recorrência é encontrada em 15%-20% dos casos, sendo maior quando o envolvimento é tenossinovial. Transformação maligna é extremamente rara, usualmente em

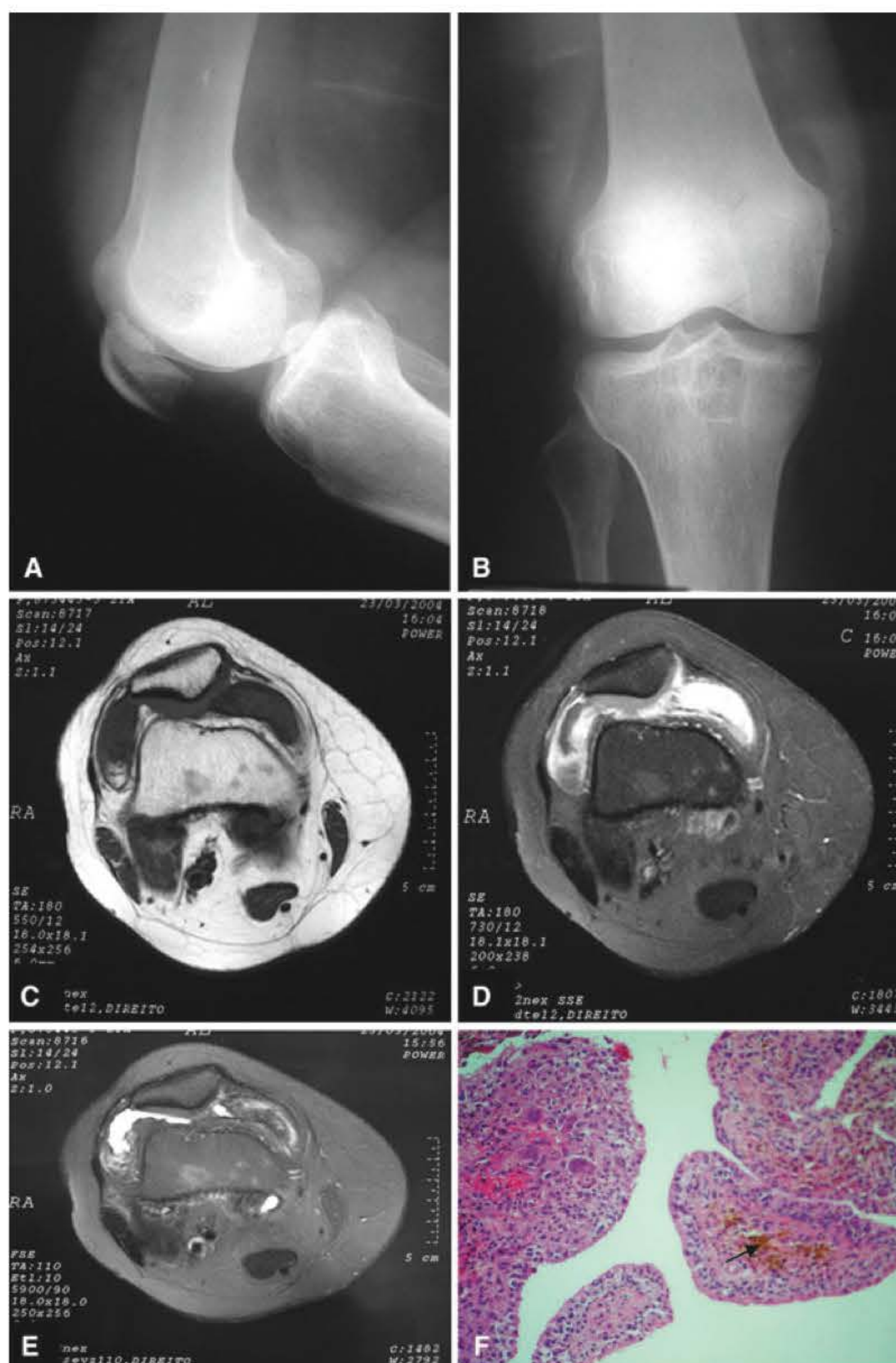
casos de longa evolução e com múltiplas recorrências. Em geral, a transformação é para condrossarcoma de baixo grau histológico e se caracteriza por invasão óssea local e baixo potencial metastático (Figura 40.15).

### SINOVITE VILONODULAR PIGMENTADA

Com lesões relacionadas ou mesmo variação de uma única lesão, tem recebido várias denominações, como: tumor gigante-celular da bainha tendinosa, tenossinovite nodular localizada e tenossinovite vilonodular pigmentada das bainhas e tendões. É considerada um tumor benigno que pode se desenvolver na sinóvia, bainha tendinosa e bursa.<sup>1,3,4</sup> Apresenta-se, usualmente, na forma monoarticular. O envolvimento simultâneo de múltiplas articulações é excepcional. Afeta, principalmente, adultos da terceira e quarta décadas de vida, e atinge igualmente os sexos. Este tumor é subdividido em forma localizada e difusa. O primeiro, em geral, envolve a bainha tendinosa dos dedos das mãos (85%), sendo nessa localização o tumor mais comum, seguida do punho. Manifesta-se, clinicamente, por crescimento lento e nodular, levemente doloroso, que, em geral, não ultrapassa 2-4 cm. A imagem usualmente demonstra lesão nodular bem circunscrita, tipicamente lobulada nas partes moles periarticulares e ocasional associação com alteração degenerativa na articulação e erosão óssea adjacente. Na forma difusa, os tumores são bem maiores. São mais raros que os primeiros, afetam grandes articulações, principalmente a do joelho (80%), seguida da articulação coxo-femoral e do tornozelo.<sup>1,3,4</sup> Estudos radiográficos mostram massa mal definida periarticular, frequentemente associada com doença articular degenerativa e lesões císticas no osso adjacente. Através da ressonância magnética há decréscimo de sinal em T1 e T2, e artefatos secundários à deposição de hemossiderina. A histologia mostra, na forma localizada, tumores pequenos, bem circunscritos e revestidos por cápsula fibrosa. Nas lesões intra-articulares é comum a associação de arranjo nodular com o viloso. O estroma é constituído por proporções variadas de células mononucleadas pequenas, ovaladas e fusiformes, células gigantes multinucleadas, macrófagos xantomatosos e hemossiderófagos. Na forma difusa, a maioria apresenta crescimento infiltrativo difuso. A densidade celular é variável, composta por áreas ora compactas muito celulares ora frouxas, sem coesão. Há comumente espaços em fenda que imitam a cavidade articular revestida por sinóvia. Em comparação com a forma localizada, na forma difusa as células gigantes multinucleadas são mais raras e encontradas junto a focos hemorrágicos. O componente mononuclear compreende dois tipos de células: o de células pequenas ovóides ou fusiformes semelhantes a histiócitos e o de células maiores, arredondadas, com citoplasma abundante, pálido, núcleos vesiculosos, com nucléolo eosinófilo. Podem acompanhar, agregados densos de células xantomatosas. Áreas de necrose podem ser observadas. Mitoses são facilmente identificáveis e, em geral, mais de 5 por 10 campos de maior aumento.

O tratamento desse tumor, na forma localizada, é a simples remoção. A capacidade de recorrência é baixa e controlada com reexcisão. Na forma difusa, o comportamento é mais agressivo, com erosão óssea e invasão dos tecidos moles adjacentes, além de as recidivas serem bem mais comuns. Também se soma a





**FIGURA 40.16** Sinovite vilonodular pigmentada do joelho direito. **A.** Aumento de partes moles na região do recesso suprapatelar e na fossa poplíteia. **B.** Imagem radiolúcida com bordas bem-delimitadas na região epifisária da tíbia. **C.** Ressonância magnética com imagem ponderada em T1 com aumento de volume intra-articular. **D.** Corte axial de sequência ponderada em T1 com supressão de gordura e injeção de contraste com espessamento da sinóvia e intensa impregnação de contraste. **E.** Corte axial de sequência ponderada em T2 com supressão de gordura. A área de hipersinal intra-articular corresponde a líquido que está circundado pela sinóvia espessada. **F.** Microscopia: sinóvia exibindo proliferação vilosa exuberante, com estroma celular vascularizado, contendo células gigantes do tipo osteoclastos, fibroblastos e agregados de hemossiderófagos (seta).

dificuldade de remoção completa cirurgicamente, pelo caráter difuso da lesão, na maioria dos casos (Figura 40.16).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds.). WHO classification of tumors of soft tissue and bone. 4 ed. Lyon: IARC Press; 2013. p. 239-468.
2. Coleman RE, Rubens RD. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, (Eds.). Abeloff: clinical oncology. 3 ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.
3. Andrade F. JC et al. Sistema osteoarticular. In: Bogliolo. Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011. p. 1025-74.
4. Dorfman HD, Czerniak B (Eds.). Bone tumors. St. Louis-Missouri: Mosby; 1998. p. 1261.
5. Enneking WF, Spanier S, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orth and Rel Research. 1980; 153, 106-20.
6. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7 ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III H. (Eds.) New York: Springer; 2010.
7. International Union against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors 7 ed. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. (Eds.) Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
8. McLeod RA, Dahlin DC, Beabout JW. The spectrum of osteoblastoma. Am J Roentgen. 1976; 126:321-35.







# Tratamento das doenças reumáticas

CAPÍTULO 41	Fundamentos do tratamento do paciente reumático	627
CAPÍTULO 42	Anti-inflamatórios não esteroides	636
CAPÍTULO 43	Corticosteroides	648
CAPÍTULO 44	Drogas modificadoras do curso da doença e imunossupressores	654
CAPÍTULO 45	Medicamentos imunobiológicos	668
CAPÍTULO 46	Reabilitação em doenças reumáticas	684
CAPÍTULO 47	Infiltração	687
CAPÍTULO 48	Infecções em reumatologia	698







# Fundamentos do tratamento do paciente reumático

Marco Antonio P. Carvalho

Eduardo Costa Ferreira

*Vivendo se aprende; mas o que se aprende mais é só a fazer outras maiores perguntas.*

GUIMARÃES ROSA

## INTRODUÇÃO

O conceito de “reumatismo” remonta a mais de 2.400 anos, sendo que o termo *rheuma* foi encontrado em parte da obra de Hipócrates de Cós (460-380 a.C.). Hipócrates admitia um dualismo clínico entre os “reumatismos”, separando a podagra das “artrites”. Conforme citação de Pedro Nava, Hipócrates reconheceu uma artrite migratória curável, possivelmente o que hoje denominamos febre reumática; artrites no decurso de infecções; artrites ligadas à angina, à parotidite, às disenterias, artrite curada com prenhez, encurvamento da raque ligado à tuberculose do pulmão, dentre outras.<sup>1,2</sup> Para outras correntes de estudiosos, citadas por Seda, o termo reumatismo aparece, pela primeira vez, com Dioscórides (40-90 a.C.).<sup>1</sup>

A prática da medicina por Hipócrates tinha como objetivo o prognóstico. Assim, não era de esperar que se fizessem descrições pormenorizadas de doenças, muito menos que fossem classificadas. Mas reconheceu a duração da crise de gota e a longa evolução da doença. Reconheceu ainda a evolução das ciáticas, das artrites e de um quadro clínico que, mais tarde, viria a ser reconhecido como mal de Pott (Percival Pott, 1714-1788).<sup>1</sup>

Somente no século XVI, com Guillaume Baillou (1538-1616) é que seria renovada e ampliada a fragmentação do bloco dos reumatismos, que já se esboçava à época de Hipócrates. Se Hipócrates é considerado o pai da medicina, Baillou é o pai da reumatologia. Se a concepção de Hipócrates era dualista, a de Baillou era pluralista, multifacetária. Foi Baillou o primeiro a delinear uma classificação dos “reumatismos” e os considerou como enfermidades sistêmicas, comprometedoras de toda a economia corporal.<sup>1</sup>

Muitas das sucessivas descobertas que determinaram o progresso médico geral, particularmente algumas que modificaram as concepções etiológicas e patogênicas, influenciaram diretamente na evolução do saber no campo da reumatologia, permitindo, cada vez mais, a subdivisão dos mais variados grupos de doenças reumáticas.

As doenças reumáticas afetam milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, situam-se como a terceira causa principal de incapacidade para o trabalho, sendo suplantadas apenas pelas doenças psiquiátricas e cardiovasculares.

Existem mais de 200 doenças reumáticas, reconhecidas e classificadas pelo Colégio Americano de Reumatologia, que acometem as pessoas através das mais variadas formas. Há doenças que acometem somente as articulações; outras envolvem apenas as estruturas periarticulares (músculos, ligamentos, bursas e tendões); em outras doenças sistêmicas não reumáticas, o sistema musculoesquelético é tão afetado quanto os órgãos internos e, finalmente, as doenças difusas do tecido conjuntivo levam a injúrias do sistema musculoesquelético, da pele e de qualquer órgão da economia corporal.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO E COMPLEMENTAR

O diagnóstico das doenças reumáticas pode, frequentemente, ser realizado no ambulatório ou à beira do leito do paciente.<sup>3,4</sup> Como norma geral, os dois indicadores clínicos mais úteis para o diagnóstico são os padrões de envolvimento articular e a presença ou a ausência de manifestações clínicas sistêmicas. O padrão de acometimento articular é, geralmente, definido por três questões maiores:

- Quantas juntas estão envolvidas?
- Qual é o ritmo da dor?
- Quais são as articulações acometidas?

A resposta a essas questões auxilia muito o diagnóstico (Tabela 41.1).

Algumas doenças, como a osteoartrite e as espondiloartrites, são geralmente oligoarticulares. A gota, na maioria das situações, é monoarticular. Por outro lado, a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico são, caracteristicamente, poliarticulares. A grande maioria das doenças reumáticas apresenta ritmo



**TABELA 41.1** Diagnóstico diferencial das artrites, de acordo com o envolvimento articular

Característica	Situação	Hipótese clínica diagnóstica
Número de articulações acometidas	Oligoarticular	Gota, artrite séptica, osteoartrite, espondiloartrite
	Poliarticular	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática
Ritmo da dor	Inflamatório	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática, gota, espondiloartrite
	Mecânico	Osteoartrite
Sítio da artrite	IFD	Osteoartrite, artrite, psoriásica
	MCF, punhos	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico
	Primeira MTF	Gota
	Sacroilíacas e coluna lombar	Espondiloartrite

IFD: articulações interfalangianas distais; MCF: articulações metacarpofalangianas; MTF: articulação metatarsofalangiana.

inflamatório, ou seja, piora pela manhã e à noite. Já as doenças degenerativas, como a osteoartrite, apresentam ritmo mecânico: pioram com o uso da articulação envolvida, geralmente à tarde. A localização da artrite pode também auxiliar no diagnóstico, e apenas duas enfermidades, prioritariamente, acometem as articulações interfalangianas distais: a osteoartrite (nódulos de Heberden) e a artrite psoriásica.

Como serão detalhados em outros capítulos desta obra, referentes às doenças específicas, a presença ou a ausência de manifestações sistêmicas – como febre, alopecia, eritema cutâneo, serosites, fenômeno de Raynaud, conjuntivite, uveíte, nódulos subcutâneos etc. – auxilia muito no diagnóstico clínico e diferencial.

Na grande maioria das ocasiões, os procedimentos laboratoriais e de imagem completam a avaliação do paciente, sendo mais comumente utilizados o hemograma, a velocidade de hemossedimentação, a proteína C reativa, os testes para fator reumatoide e anticorpos antinucleares ou outros autoanticorpos, avaliação das enzimas séricas derivadas dos músculos esqueléticos (creatinofosfoquinase, aldolase, desidrogenase láctica, transaminases), avaliação de componentes do sistema do complemento, estudos bioquímicos (particularmente a avaliação das concentrações de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina) e a análise do líquido sinovial.

A análise do líquido sinovial constitui procedimento importante na avaliação de qualquer paciente com enfermidade reumática, sendo especialmente útil nas monoartrites, nas quais o diagnóstico diferencial com a artrite séptica se impõe.

Algumas doenças, como a gota, a condrocalcinose articular e a artrite séptica, assim como outras moléstias menos frequentes, podem ser facilmente diagnosticadas pelo exame do líquido sinovial.<sup>5,6</sup>

O exame macroscópico do líquido e a leucometria permitem separar as possibilidades diagnósticas das efusões em causas “não inflamatórias”, “inflamatórias”, “sépticas” e “hemorrágicas” (Tabela 41.2).

Mesmo em pacientes nos quais o diagnóstico está bem estabelecido, a análise do líquido sinovial pode proporcionar indicações para doenças concomitantes. Assim, pode-se demonstrar infecção associada em uma articulação agudamente inflamada,

em paciente com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico, ou a sobreposição da deposição de cristais de pirofosfato de cálcio ou cristais de apatita, em paciente com osteoartrite.

Como o estudo adequado do líquido sinovial não é realizado sistematicamente pelos vários laboratórios, há que se ter cuidado especial com os encaminhamentos.

Dentre as doenças que cursam com líquido sinovial “não inflamatório”, a osteoartrite é a mais frequente. As doenças difusas do tecido conjuntivo, as espondiloartrites e as artrites microcristalinas constituem as enfermidades mais comumente associadas com líquido sinovial de características inflamatórias. Já os líquidos hemorrágicos são observados, principalmente, nas pessoas que sofreram traumatismos articulares, nas diáteses hemorrágicas e uso de anticoagulante, nas artrites por cristais de apatita e em casos de tumores articulares benignos e malignos.

Entre as solicitações dignas de nota no estudo do líquido sinovial, deve-se valorizar:<sup>6</sup>

- **Exame macroscópico:** observando-se a cor e a transparência. Se o líquido é purulento, indica-se a coloração pelo Gram. Deve-se, entretanto, ter em mente que a ausência de bactérias, à coloração pelo Gram, não exclui a possibilidade de artrite séptica.
- **Citometria:** a leucometria global e diferencial é fator preponderante na classificação dos vários grupos de líquido sinovial (Tabela 41.2).
- **Pesquisa de cristais:** deve ser realizada pela microscopia de luz polarizada compensada. A demonstração de cristais de monourato de sódio ou de pirofosfato de cálcio é muito importante para o diagnóstico de gota e condrocalcinose articular, respectivamente.<sup>7</sup>
- **Cultura:** coleta-se 1 mL de líquido sinovial em tubo estéril e, como rotina, solicitam-se culturas para bactérias rotineiras, incluindo ainda – sempre que indicado – cultivo para gonococo, bacilo de Kock, fungos etc. Ressalte-se que os meios de cultivo, e mesmo o meio de transporte, são muitas vezes especiais, como no caso do gonococo.

A dosagem de glicose e a determinação dos níveis de proteínas, no líquido sinovial, usualmente se alteram em relação



**TABELA 41.2** Classificação das efusões sinoviais

Características	Normal	Não inflamatório	Inflamatório	Séptico
Volume (joelho)	Geralmente < 1 mL	Geralmente > 1 mL	Geralmente > 1 mL	> 1 mL
Viscosidade	Alta	Alta	Baixa	Variável
Cor	Incolor a palha	Palha a amarelada	Amarelada	Variável
Transparência	Transparente	Transparente	Translúcido	Opaco
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	< 200	200-2.000	2.000-7.5000	Geralmente > 100.000
Polimorfonucleares	< 25%	< 25%	Geralmente > 50%	> 85%
Cultura	Negativa	Negativa	Negativa	Geralmente positiva

à intensidade da inflamação, mas, como proporcionam poucas informações adicionais, se tornam desnecessários.

A pesquisa de fator reumatoide e anticorpos antinucleares no líquido sinovial pode ser realizada, embora forneça poucas informações. Eles podem, ocasionalmente, ser positivos em efusões, quando negativos no soro, mas o significado de tais achados não está suficientemente estabelecido e têm sido descritos casos de fator reumatoide falso positivo no líquido sinovial.

O diagnóstico diferencial das dores musculoesqueléticas é extremamente amplo, e – principalmente quando aparecem alterações que refletem envolvimento multiviscerais – as doenças reumáticas são com frequência confundidas com doenças não reumáticas e vice-versa. Deve-se lembrar, naturalmente, que o diagnóstico preciso, ou pelo menos sindrômico, leva ao tratamento precoce e correto. Com história clínica bem-feita, exame físico minucioso e investigação complementar adequada pode-se realizar o diagnóstico específico na maioria dos pacientes ou, pelo menos, estabelecer a categoria diagnóstica da doença dentro da classificação geral das enfermidades reumáticas.

Em sua maioria, os pacientes reumáticos são inicialmente atendidos pelo clínico geral e, embora não existam dados estatísticos, a maioria das enfermidades do sistema musculoesquelético é facilmente reconhecida e conduzida por esse clínico. Alguns médicos, entretanto, não gostam de cuidar de pacientes reumáticos, particularmente daqueles que apresentam doença crônica. É possível que isso se deva ao fato de as manifestações clínicas serem muitas vezes caprichosas e flutuantes, com tendência para exacerbações e remissões, multiplicidade de queixas clínicas e importante demanda de tempo para o diagnóstico e para o tratamento. Infelizmente, muitos médicos, quando não têm experiência acerca de determinada doença ou quando a evolução do paciente não vai bem, tendem a evitar o paciente ou lhe dizer que há pouco a ser feito, que a doença é incurável ou que ele deve aprender a conviver com a dor!

Embora nenhuma doença seja apanágio de determinado especialista, há algumas normas gerais para se referenciar um paciente reumático ao especialista, seja como interconsulta, seja como encaminhamento:

- Quando o diagnóstico é incerto ou foi estabelecido, mas requer confirmação.
- Em estudos especializados, como aspiração articular para estudo do líquido sinovial ou biópsia sinovial.

- Quando uma doença reumática se torna persistente, especialmente se os sintomas são graves.
- Quando a doença tem curso progressivo ou o paciente se torna rapidamente incapacitado.
- Quando o paciente tem mais de uma doença reumática.
- Quando uma doença sistêmica manifesta-se simulando enfermidade reumática.
- Para seguimento dos casos complicados.
- Para a administração de certas drogas e modalidades de tratamento, como imunossuppressores, medicamentos biológicos, injeções intra-articulares, cirurgia articular e tratamento de reabilitação.
- Para médicos que não tenham experiência de condução global de tratamento que inclua assistência psicológica, reabilitação física, prescrição de órtese etc.

### PRINCÍPIOS GERAIS NO TRATAMENTO DO PACIENTE COM ARTRITE CRÔNICA

Falar em tratamento leva, em um primeiro momento, tanto médicos quanto leigos ao mundo das drogas e das técnicas. Ante o diagnóstico de cada doença, os médicos revolvem sua memória, dela recuperando de forma instantânea tanto drogas quanto esquemas terapêuticos consagrados e usados correntemente no seu tratamento. Ao mesmo tempo se lembram, como profissionais atualizados, das perspectivas terapêuticas mais recentes e mais modernas, trazidas pela evidência científica. Esta, por sua vez, promove a síntese e o agrupamento do conhecimento através de normas técnicas, constituindo os protocolos ou diretrizes. Com isso, estaria o médico habilitado a conduzir o tratamento de cada enfermidade diagnosticada. No entanto, trata-se de visão simplista e quase mágica, ao ignorar as duas variáveis fundamentais do encontro terapêutico: as pessoas do paciente e do médico e a relação que entre eles se estabelece. Impossível ignorar ou subestimar o valor dessa relação, pois ela sempre acontece como fato inseparável desse encontro. Ela poderá ser boa ou má, mas nunca indiferente ou inócua; mais que constatar a sua existência, cabe atribuir-lhe finalidade, transformando-a em oportunidade terapêutica. Foi Balint, há mais de 60 anos, quem deu forma e nomes ao que chamou de função terapêutica da pessoa do médico e das suas atitudes, na relação com o paciente.<sup>8</sup> Ele demonstrou que o médico pode agregar valor



a sua intervenção, desde que acredite nesse seu potencial e se disponha a exercê-lo. É indispensável que ele perceba o significado do seu valor pessoal e do seu poder, pois é detentor de um (suposto) saber que lhe confere a aura que diferencia a relação médico-paciente das demais relações sociais. Mas tal poder não pode permanecer apenas como algo platônico ou mero adorno, pois precisa criar vida, ser apropriado pelo médico como um de seus instrumentos de ação e ser devolvido ao paciente sob a forma de atenção e cuidado de boa qualidade.<sup>8</sup>

## O ALVO

Na reumatologia, a grande maioria dos pacientes apresenta doenças crônicas e traz como questões primordiais a dor, o estigma e o medo da invalidez, insatisfação e fracasso relacionados a tratamentos anteriores, além de questionamentos sobre drogas e seus efeitos indesejáveis. Muitas vezes, relatam dificuldades e problemas no relacionamento com os médicos que os atenderam e cuja atuação não os satisfaz. Parte de suas críticas pode fazer sentido, pois repetem questões conhecidas da medicina atual, como o tempo curto das consultas, a pressa, a falta das informações e esclarecimentos que tanto desejam e que muitos médicos omitem, se esquecendo de que essa pode ser a razão única daquele encontro. Outras vezes, suas queixas são infundadas e decorrem das características da doença, da cronicidade ou de problemas de natureza pessoal, que lhes trazem medo, angústia e incerteza, com as quais têm dificuldades de lidar. Tenham ou não razões legítimas e aceitáveis, todos desejam ser ouvidos e compreendidos, e esperam do médico palavras que lhes reacentem a esperança, fonte essencial de motivação e energia para prosseguir sua luta contra a doença e suas consequências. Em menor número são os casos dos pacientes agudos ou daqueles cuja doença é recente, para os quais a abordagem médica inicial assume particular importância, podendo se tornar decisiva para o futuro dos pacientes; é preciso cuidar para que o início não seja apenas um simples convite de ingresso na categoria de doente crônico. Outra característica da clientela é a frequente e exuberante comorbidade com as mais diversas doenças, exigindo cuidados e adaptações individuais.

É essa a demanda que chega ao consultório do reumatologista, a lhe exigir sólida formação técnica e humana, visão ampliada da clínica, a mesma disposição e serenidade para lidar com o sucesso e o fracasso, como inerentes da sua especialidade; abertura para ouvir e para lidar com a subjetividade; autoestima para crer no seu valor pessoal como elemento terapêutico, acreditando que, em muitas circunstâncias, a abordagem puramente tecnicista, ainda que cientificamente fundamentada, torna-se insuficiente ou até mesmo frustrante e inútil.

## A AGENDA DO PACIENTE E O SIGNIFICADO DO SINTOMA

Todo paciente traz duas agendas para a consulta: uma costuma ser clara e explícita, e a segunda é oculta. A primeira, de mais fácil expressão, encerra o sintoma principal, constitui o motivo declarado da consulta e funciona como verdadeiro ingresso para

o cenário da clínica, pois justifica o encontro com o médico. A outra agenda é chamada oculta porque o paciente não se refere a ela com a mesma desenvoltura e espontaneidade com que fala, por exemplo, de suas dores. Dela fazem parte o medo e a insegurança em relação ao desconhecido, o fantasma da invalidez, da deformidade e da incapacidade, além de analogias fantasiosas com experiências vividas por parentes ou amigos e muitas outras questões específicas, pertencentes ao universo de cada indivíduo. Do lado dos pacientes, há constrangimento em abordar suas fantasias, pois eles as consideram inoportunas, sentem vergonha delas, como se não pudessem fazer parte da consulta. Premidos pelo tempo e pela cultura, tendem a simplificar suas agendas e abordar apenas o que consideram mais aceitável aos médicos. Estes, por seu turno, muitas vezes não estimulam os pacientes a abordar livremente esses aspectos subjetivos; alguns se julgam inaptos e outros receiam tomar muito tempo da consulta. De fato, trata-se apenas de duas meias-verdades, pois em primeiro lugar aptidão se desenvolve com estudo e prática, e, em segundo, nos dias atuais os pacientes tendem a ser sucintos, pois parecem estar perdendo o hábito e a expectativa de ser ouvidos. Ao aclarar e compreender a agenda oculta, o médico estará fazendo aflorar o significado do sintoma ou da doença. Perceberá que, em muitos pacientes, o motivo da consulta não é o sintoma em si, mas o que ele significa individualmente para cada um, e é para isso que eles buscam respostas e informações. Sem identificar esse motivo, a consulta e a abordagem terapêutica serão atos incompletos, pois não estarão respondendo ao que de fato interessa aos pacientes. Não custa repetir que o brilho da ciência e da técnica pode não satisfazer as reais demandas dos pacientes.

## TRANSFERÊNCIA E MECANISMOS DE DEFESA DO PACIENTE

O adoecer faz com que surjam nos pacientes algumas reações inconscientes que resultam em atitudes que podem trazer intensas repercussões – positivas ou negativas – no processo terapêutico.<sup>8</sup> Uma delas é a regressão, que se manifesta como exagerada dependência do médico ou dos familiares e cuidadores, transferindo para eles funções semelhantes à que atribuiu aos pais na sua infância. Isso se traduz em inércia quanto a iniciativas para assumir e cumprir o esquema terapêutico, reivindicações reiteradas e descabidas, insatisfação, vitimização, mudanças de médico, buscando cumplicidade para construir e manter em torno de si um mundo neurótico que o justifique e acolha. Por outro lado, essa transferência para o médico do papel semelhante aos pais pode ser positiva, conferindo a ele atributos especiais, como confiança e simpatia, que, afinal, fazem parte da aura de poder (e de suposto saber) característicos da profissão médica. Numa ou noutra situação, cabe ao médico identificar tais fenômenos, buscando ajudar o paciente a reconhecer, lidar e superar os aspectos negativos da regressão e, ao mesmo tempo, se utilizar adequadamente do poder que lhe é dado pela transferência, transformando-o em atitudes destinadas a envolver e motivar o paciente em seu tratamento.

Muitos pacientes parecem estar conscientes do seu diagnóstico e de suas limitações e demandas, mas tomam atitudes frontalmente contrárias à orientação terapêutica, numa



postura de negação da doença. Assim, assumem riscos ao recusar o tratamento ou fazê-lo de forma incorreta, minimizam ou omitem sintomas, exageram efeitos colaterais de drogas, alguns transmitem otimismo irreal e outros são francamente hostis e desafiadores em relação ao médico, como a responsabilizá-lo por suas dificuldades e limitações. Ao atuarem na contramão dos seus interesses, criam situações que ameaçam inviabilizar a relação terapêutica. Ao perceber tais atitudes, cumpre ao médico abordá-las ou eventualmente confrontá-las com o paciente, lembrando sempre que não se trata de embate ou desafio de caráter pessoal, mas simples circunstância do exercício profissional, a lhe exigir equilíbrio e paciência, até mesmo para lidar com a própria irritação; ela pode até ser legítima – a questão é o que fazer dela.

Há pacientes, por outro lado, que transformam sua doença numa espécie de negócio, pois a utilizam para obter alguma forma de benefício ou de ganho, ora para receber carinho e atenção da família e do médico, ora para se eximir de responsabilidades, como o trabalho e outros deveres que lhe impõem o seu dia a dia. Resistem ou abandonam tratamentos e cuidados, às vezes de forma incompreensível, pois muitos o fazem após terem obtido resultados iniciais satisfatórios com as medidas adotadas. Pode-se, de fato, perceber que existem pacientes que parecem não querer melhorar ou se curar, o que iria desfazer esse enredo insano em que se envolvem e permanecem. Podem se tornar vítimas da sua opção que, se não for percebida e abordada, leva a escolhas de novos esquemas terapêuticos, muitos dos quais de maior custo e toxicidade, a cada fracasso que relatam a seus médicos. Os mecanismos aí implicados são mais frequentemente inconscientes, mas podem chegar a verdadeira simulação quando objetivam de forma intencional, por exemplo, licenças, aposentadorias ou indenizações.

### A CONTRATRANSFERÊNCIA E AS ATITUDES DO MÉDICO

A literatura reúne casos como os citados no que chama de pacientes difíceis, incluindo nessa categoria também aqueles que têm muitas queixas, mesmo que físicas, os somatizadores, os desafiadores, os que nunca melhoram e até parecem se realizar ao levar ao médico notícias de fracasso do tratamento que lhes prescreveu. Tais casos existem em todas as especialidades e acabam por constituir certa unanimidade, pois apresentam características que dificultam a abordagem clínica por grande parte dos médicos. Estes, às vezes, reagem de forma adequada, tentando compreender e orientar as demandas do paciente, abordando aquilo que está nos seus limites de competência ou os encaminhando às clínicas especializadas. No entanto, muitas situações são de tal forma constrangedoras, que podem gerar no médico atitudes inusitadas e inadequadas, na tentativa – muitas vezes inconsciente – tanto de resolver o problema quanto de se livrar dele. O fenômeno que preside tais atitudes é a contratransferência, ou seja, os sentimentos provocados no médico pelo paciente e suas circunstâncias. Ela pode ser positiva quando estimula sentimentos de solidariedade, de interesse e de empatia, facilitadoras da relação; bom exemplo é o do paciente idoso que talvez lembre ao médico a figura de um de seus antepassados e ao qual ele dedica atenção diferenciada

da que proporciona aos demais pacientes. O lado negativo da contratransferência, por sua vez, pode ser responsável por rejeição ao paciente, manifestada por encaminhamentos precipitados ou múltiplos, pressa durante o atendimento, respostas lacônicas, irritação e impaciência para escutar e fornecer informações. Tais situações confrontam o médico com o seu próprio núcleo narcísico, pois desafiam o seu poder e o seu saber, fazendo-o sentir-se impotente para enfrentar situações que lhe são embaraçosas e emocionalmente desfavoráveis.<sup>8</sup>

### COMORBIDADE

Ante um diagnóstico de enfermidade reumática, a possibilidade de superposição com outras doenças é de tal ordem que a prática da especialidade não poderá prescindir de investir na sua identificação e abordagem, uma vez que ela pode constituir tanto fonte de erros primários de avaliação clínica quanto interferir de forma decisiva na eficácia da intervenção terapêutica.<sup>9</sup> As principais categorias de doenças responsáveis pela comorbidade são: todas as causas de dor crônica, incluídas naturalmente as muitas possibilidades de superposição entre as doenças reumáticas; doenças sistêmicas crônicas; doenças psiquiátricas.

Embora não sejam as mais frequentes, as associações comórbidas mais importantes, consistentes e significativas são as demais doenças que cursam com dor crônica. Elas ocorrem em cerca de 45% dos pacientes artríticos (incluída a osteoartrite) e se destacam pelo seu potencial de responder por metade dos índices de incapacidade e dor, tornando-se, portanto, tão importantes quanto a própria artrite na gênese dos sintomas. Ademais, como dor crônica e afecção psíquica têm efeitos comportamentais e psicológicos recíprocos, significativo número de pacientes apresenta depressão e outros problemas emocionais.

Quanto à superposição entre as doenças reumáticas, seu diagnóstico clínico e diferencial é objeto de capítulos específicos deste livro. No entanto, é indispensável destacar a fibromialgia, pela sua insinuante capacidade de simular ou de superpor seus sintomas aos da artrite, interferindo na análise da evidência clínica. Assim, ela pode induzir a erros no diagnóstico inicial, na percepção da atividade da artrite e distorcer a avaliação da resposta terapêutica. Nesse caso, cabe lembrar que a aparente refratariedade poderá, algumas vezes, se relacionar à presença de fibromialgia ou a outra causa de dor crônica e não à falta de resposta aos medicamentos específicos. Considerando que a mudança do esquema pode torná-lo mais complexo, mais caro ou mesmo aumentar o risco de reações colaterais, a melhor conduta é avaliar a provável refratariedade em busca da compreensão das suas possíveis causas, em lugar de transformá-la em simples ato irrefletido e automático de substituição de drogas. Pacientes classificados como refratários podem necessitar muito mais de serem “readmitidos”, ou seja, reavaliados integralmente do que de mudar de esquema terapêutico.

As doenças sistêmicas crônicas mais frequentes nos artríticos são o diabetes, a úlcera péptica, os distúrbios visuais, a hipertensão arterial e as doenças cardíacas e pulmonares. Ao agrupar essas doenças com as já mencionadas causas de dor crônica, pode-se afirmar que mais de 60% dos pacientes com artrite apresenta pelo menos uma condição física comórbida.



As doenças psiquiátricas, especialmente depressão e ansiedade, estão presentes em pelo menos 25% dos pacientes com artrites crônicas, sendo muitas vezes simultâneas às demais doenças físicas já mencionadas. Nos contextos clínicos especializados, como na reumatologia, faz-se diagnóstico correto da depressão em menos da metade dos pacientes; dentre os casos identificados, mais da metade não recebe tratamento ou ele se faz de forma inadequada, desperdiçando-se a oportunidade terapêutica. Três fatores explicam essa injustificável deficiência: o primeiro é atribuir depressão à doença física ou à idade do paciente, de forma simplória e fatalista, como se fosse uma decorrência natural e previsível; o segundo é a dificuldade do médico em lidar com a subjetividade própria da doença psiquiátrica, seja por formação, seja por insegurança, ou até mesmo por remoto preconceito que a escola médica foi incapaz de transformar; em terceiro lugar, a falta de tempo e, principalmente, a pressa que se tornaram inseparáveis da atividade do médico, cuja consequência última é a perda progressiva da habilidade e do referencial clínicos.

Dois aspectos relevantes e complementares, relacionados às doenças psiquiátricas precisam ser ressaltados. Os pacientes com artrite de diagnóstico recente demandam atenção especial, no sentido não apenas de se buscar a rápida supressão da atividade inflamatória, mas também de identificar e tratar precocemente as doenças psiquiátricas associadas, de forma a contribuir para que os pacientes possam, desde o início, desenvolver adequada capacidade de adaptação à doença e ao seu tratamento. Outro aspecto a considerar é que, embora a incidência de doença psiquiátrica seja elevada nos grupos etários mais avançados, ela é também muito significativa e muitas vezes mais grave nos pacientes jovens, o que os torna particularmente vulneráveis. Nesse grupo encontram-se muitas pacientes lúpicas, nas quais a comorbidade psiquiátrica assume características peculiares. Assim, é marcante a relação entre a presença de atividade da doença e os transtornos psiquiátricos. Estes, por sua vez, se entrelaçam com estressores externos e com os fatores biológicos próprios do lúpus e do seu tratamento, levando a quadros graves de depressão, ansiedade e outros distúrbios.

Em resumo, a comorbidade nas doenças reumáticas é regra e não exceção, exigindo intervenção que englobe todos os diagnósticos presentes em cada paciente. Seria ingênuo esperar eficácia terapêutica se o especialista resumisse sua atuação apenas a intervenções tópicas nos aspectos estritamente reumáticos. Ademais, a literatura deixa claro o valor do tratamento simultâneo da comorbidade, seja física, seja psiquiátrica, ao demonstrar que ele resulta em redução da dor e dos demais sintomas, da incapacidade, com melhora da qualidade do sono, da aderência, da qualidade de vida, da satisfação do paciente, além de redução da mortalidade e dos custos da assistência à saúde.<sup>10,11</sup>

## ADERÊNCIA

Interessante trabalho multicêntrico analisou, em um período de 3 anos, os padrões de comportamento de pacientes com artrite reumatoide (AR) quanto à aderência ao tratamento. Verificaram-se dois grupos bem definidos, nos quais cerca de 35% eram aderentes ao tratamento de forma consistente e permanente, desde o início, e cerca de 25% definitivamente eram não

aderentes. Nos demais pacientes houve mudança de comportamento ao longo do período de observação: cerca de 20% foram inicialmente aderentes, mas, com o correr do tempo, tornaram-se não aderentes, e outros 20% foram em princípio não aderentes, mas se tornaram aderentes. O trabalho chega a resultados semelhantes aos que analisam a aderência ao tratamento de outras doenças crônicas, ou seja, somente cerca da metade dos pacientes cumpre, de fato, o regime terapêutico prescrito.<sup>12</sup> Essa semelhança, por si só, já permite inferir que os fatores ligados à aderência têm determinantes de caráter geral e não dizem respeito a diagnósticos específicos. Por outro lado, essa verdadeira legião de pacientes que não cumpre corretamente as prescrições faz lembrar que os plenos benefícios da terapêutica não podem se realizar nos níveis habituais de aderência. Ademais, tais dados alertam o médico para a substancial limitação a que está submetida a sua possibilidade de ação e de sucesso, levando-o, mais uma vez, à percepção da necessidade de desenvolver seu potencial clínico para além dos aspectos estritamente técnicos de sua especialidade.

Reafirmando Balint, a alternativa mais eficaz para aumentar o grau de aderência dos pacientes é a maciça administração da “substância” médico, pois a literatura é unânime ao destacar a qualidade da relação com o paciente como o principal determinante dessa questão tão frequente e importante.<sup>8</sup> Embora os princípios dessa relação quase sempre façam parte do discurso médico, apresentado muitas vezes de forma pomposa e magistral, eles tendem a ser omitidos na prática. Eles precisam fazer parte do exercício diário da clínica, através de algumas atitudes que de fato exigem apenas a aplicação daquilo que foi aprendido nas aulas de semiologia, na verdade questão essencialmente técnica e ao alcance de todos os médicos. Como ponto de partida destaca-se a identificação da agenda oculta do paciente, ou seja, a compreensão clara do significado que a doença e o tratamento têm para ele, dando-lhe oportunidade para falar de medos, preconceitos e outros sentimentos. Pacientes que percebem a AR com fatalismo, como doença crônica e incurável, consideram inútil seu tratamento e assumem comportamentos inadequados, tornando-se não aderentes. Somente a compreensão desses aspectos, a partir do ponto de vista do paciente, permite que o médico possa atuar pontualmente em cada caso, ajudando-o a mudar de atitude.

O segundo fator em importância – a quantidade e a qualidade da informação fornecida aos pacientes – guarda relação direta com o comportamento dos mesmos. Informar sobre doenças e tratamentos é seguramente o aspecto mais difícil e mais conflituoso do encontro entre médicos e pacientes, sendo a principal causa de insatisfação e de questionamentos judiciais e éticos. De um lado, o paciente – com toda a razão – é ávido por esclarecimentos que lhe permitam entender o que se passa com ele e, de outro lado, o médico muitas vezes não percebe o valor dessa tarefa, não gosta ou tenta evitá-la, pois sente reais dificuldades para exercê-la. Falar ao paciente como se estivesse dando refinadas aulas para seus pares é o mesmo que estabelecer diálogo de surdos, no qual o médico é o único ator, pois ele é responsável tanto por compreender o paciente quanto por se fazer compreendido. Pacientes bem informados e que percebem que o médico entendeu suas demandas sentem-se mais satisfeitos com os profissionais que os atendem, fatores que reforçam



a aderência ao tratamento; no entanto, aumentar a quantidade da informação aos não aderentes não é bastante para fazê-los mudar de atitude.

Além desses aspectos relacionais, outros fatores exercem influência no comportamento dos pacientes. A eficácia do tratamento específico, a evolução satisfatória e a redução da incapacidade, tanto podem ser causa como consequência da aderência. Pacientes idosos, mesmo que usem diversas drogas em razão da comorbidade, são muito mais fieis às prescrições do que os pacientes mais jovens, de modo que a aderência cresce com a idade, reafirmando a maior vulnerabilidade dos grupos etários mais jovens ante as doenças crônicas.

Questões de natureza econômica e social exercem forte pressão nas perspectivas da aderência. Um dos pontos críticos é a dispensação de medicamentos pelo sistema público, essencial para a inclusão da maioria da população, colocando ao seu alcance drogas a que não teria acesso, em razão dos custos, e que pressupõe a sua vinculação a serviços especializados. Torna-se indispensável, em cada consulta, questionar a aderência, perguntando-se ao paciente sobre os medicamentos em uso, as doses e os intervalos entre eles, eventuais interrupções e seus motivos, além de efeitos indesejáveis. De posse dessa informação, o médico estará apto a reorientar o paciente e estabelecer com ele os meios e as metas a serem alcançadas até a próxima consulta: a definição clara do plano de tratamento, ou seja, os próximos passos a serem seguidos facilitam a aderência.

O suporte social, especialmente de familiares, deve ser valorizado e mobilizado pelo médico, incluindo outras pessoas, sempre que considerado necessário ao cuidado do paciente. Finalmente, a espiritualidade do paciente, a ser não apenas respeitada, mas também estimulada pelo médico – de forma independente de suas crenças pessoais – tem se mostrado valiosa na preservação da esperança, da autoestima e de uma visão mais otimista do futuro.

## EDUCAÇÃO E ESTILO DE VIDA

O paciente deve ser informado, de forma realista, das perspectivas prognósticas de sua enfermidade, perspectivas que, com frequência, são otimistas, desde que ele receba uma abordagem global de atendimento. O paciente deve estar absolutamente ciente de que sua participação será um ponto de partida fundamental para o sucesso terapêutico. Deverá entender a evolução de sua enfermidade, em especial as possibilidades da ocorrência de flutuações durante o curso evolutivo.

Torna-se também necessário que o enfermo receba informações sobre os medicamentos prescritos. Sabe-se, por exemplo, que os efeitos terapêuticos e colaterais dos anti-inflamatórios não hormonais são individuais. Em outras palavras, determinada droga que é eficaz e isenta de parafarmacos em uma pessoa pode não apresentar os mesmos resultados em outra. Os pacientes devem também estar aptos para, eventualmente, realizar pequenas alterações na posologia de seu analgésico ou anti-inflamatório.

O conceito de doença crônica e de tratamento empírico, empregando diferentes agentes deve, portanto, ser explicado ao paciente. Estará na relação médico-paciente e na concepção

holística de saúde o segredo para a conquista da confiança do reumático.

Em pessoa com enfermidade reumática inflamatória crônica, há necessidade de repouso sistêmico, sobretudo nos períodos de maior atividade da doença. A quantificação desse repouso vai depender da gravidade do processo inflamatório.

O repouso absoluto, no leito, é desejável em pacientes com doença sistematizada, bem como na vigência de exacerbações articulares com inflamação intensa, como pode ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico, na artrite reumatoide, na artrite psoriásica ou em portadores de cardite reumática.

Nos processos inflamatórios articulares de mediana intensidade, repouso de duas horas na metade do dia, usualmente após o almoço, será desejável, e naqueles cuja atividade inflamatória articular é de baixa atividade o repouso por uma hora será suficiente.

De modo geral, o repouso deve ser mantido, pelo menos, por duas semanas após a regressão das queixas clínicas, aumentando-se a atividade física de maneira gradual e com todos os cuidados necessários, especialmente com as articulações que suportam peso. A hospitalização é indicada para pacientes com comprometimento mais acentuado do estado geral, febre e complicações viscerais, ou quando suas condições clínicas não permitam terapia física em regime ambulatorial.

Seria interessante, quando pertinente, discutir com o paciente suas atividades profissionais. Em um sistema de vida competitivo como o atual, trabalhar até a exaustão e viver competindo ou à procura de destaque, seja em que sentido for, são formas de viver que não se relacionam bem com a presença de moléstia crônica. Com frequência, há necessidade de sugerir aos pacientes que tentem uma substituição dos valores e arquétipos convencionalizados pela cultura e pelo interesse. Na medida em que os reumáticos tenham mais tempo para si, será mais fácil sua adesão ao repouso sistêmico, de acordo com as necessidades de cada um.

## TERAPIA FÍSICA E OCUPACIONAL

Um dos objetivos mais importantes do tratamento é manter habilidade para as atividades funcionais, o que depende da capacidade física do indivíduo, sujeita a muitas variáveis, como função cardiorrespiratória, força muscular e flexibilidade.<sup>13,14</sup>

Vários estudos demonstram que pacientes artríticos sofrem redução da força muscular e da capacidade aeróbica, e são várias as causas para que isso aconteça. A natureza crônica da doença leva frequentemente à inatividade por diferentes períodos de tempo, sabendo-se que inatividade e desuso resultam em redução da força e da resistência de grupos musculares e, por conseguinte, em hipotrofias. Da mesma forma, a inatividade causa redução da capacidade aeróbica.

Além da inatividade, a dor, a inflamação e a efusão articular levam à redução da mobilidade articular e inibem a contração muscular, somando-se a isso os componentes sistêmicos que a maioria das doenças reumáticas apresenta. Assim, miosite, envolvimento cardiorrespiratório e efeitos deletérios das drogas utilizadas no tratamento, especialmente os corticosteroides, podem também contribuir para reduzir a capacidade física.

Essa redução da capacidade física traz, com frequência, várias consequências negativas para os pacientes. Do ponto de



vista psicológico, leva à redução da autoestima e, frequentemente, a quadros depressivos concomitantes, produzindo fadiga, dores musculoesqueléticas difusas e distúrbios do sono. Esse é o quadro observado comumente em pacientes com fibromialgia, e seu tratamento, evidentemente, não está no aumento das dosagens do anti-inflamatório ou do esteroide.

O programa de fisioterapia deve ser idealizado de forma que possa se realizar também em casa: os pacientes retornariam periodicamente ao centro de reabilitação, para reavaliação de seu programa, mas os pacientes que necessitem de exercícios assistidos realizariam inicialmente o tratamento apenas no centro de reabilitação.

Os exercícios terapêuticos (cinesioterapia) devem ser desenvolvidos para preservar a mobilidade articular, a força muscular e a resistência. Inicialmente, para a doença em atividade inflamatória, os exercícios de mobilização passiva e ginástica isométrica são mais bem tolerados. Com a redução progressiva da atividade inflamatória e maior tolerância por parte do paciente, as ginásticas ativas e ativas contrarresistência são adicionadas ao programa. Deve-se enfatizar que ginásticas que produzam ou aumentem a intensidade da dor – em especial nas duas horas seguintes após a sua realização – devem ser substituídas ou eliminadas da programação.

O uso de termoterapia ou crioterapia, para relaxamento muscular e também com objetivo analgésico, tem lugar de destaque no programa de reabilitação, pois os exercícios são mais bem tolerados após exposição prévia da articulação ao calor.

A parafina é um método de aplicação de calor superficial extremamente simples, utilizada principalmente em pequenas articulações das mãos, punhos e dos pés, onde produz aquecimento que atinge a intimidade dos tecidos articulares. Outras formas de calor superficial mais utilizada em reumatologia seriam os banhos quentes com turbilhão, tanque de Hubbard e piscina térmica, sendo que os dois primeiros oferecem ainda a vantagem de proporcionar massagem pelo jato de água e ar combinados. A piscina térmica permite também maior liberdade para a realização de exercícios subaquáticos, tendo a hidroterapia a vantagem adicional de poder ser realizada mesmo em pacientes com doença articular inflamatória em atividade.

As formas de termoterapia profunda mais comumente utilizadas em reumatologia são as aplicações por ondas curtas e ultrassom, adotadas principalmente para tratamento em grandes articulações e articulações mais profundas, como coluna vertebral, coxofemorais, joelhos, ombros e cotovelos, mas devem ser evitadas em processos inflamatórios agudos, nos quais podem provocar aumento da dor articular e da inflamação.

A crioterapia – emprego do frio com finalidade terapêutica – tem sua principal indicação no tratamento das formas agudas de artrite e nas doenças reumáticas dos tecidos moles, e desempenha papel importante no combate à dor e aos espasmos musculares.

A redução da inflamação articular pode também ser obtida com o repouso da articulação. O relaxamento e o alongamento muscular das articulações coxofemorais e dos joelhos, para prevenir contraturas em flexão, podem ser conseguidos com o repouso em decúbito dorsal, por 15 minutos, várias vezes ao dia. Sentar-se em posição de flexão das articulações coxofemorais e joelhos, bem como colocar travesseiros sob os joelhos em decúbito, é péssima forma de repouso articular.

O repouso das articulações inflamadas pode ser ainda obtido com o uso de órteses, as quais reduzem a dor e previnem as contraturas articulares, desde que certos princípios sejam adotados:

- As órteses noturnas para as mãos e punhos devem manter as extremidades em posição funcional.
- As órteses devem ser colocadas por curtos períodos, para evitar redução da amplitude de movimentos articulares. Geralmente, para mãos e punhos, são utilizadas à noite.
- Devem ser confeccionadas com material leve, assegurando conforto aos pacientes, sendo ainda facilmente removíveis, para permitir exercícios uma ou duas vezes ao dia e evitar perda de movimentos articulares.
- As órteses corretivas, como as utilizadas para desfazer contraturas em flexão dos joelhos, devem ser usadas também em casa, sob supervisão do fisioterapeuta.
- Torna-se desejável, ainda, que os pacientes obesos atinjam seu peso ideal, evitando a sobrecarga das articulações que suportam peso.

## INFILTRAÇÕES ARTICULARES E PERIARTICULARES

As infiltrações intra-articulares são particularmente úteis nos casos de monoartrite ou oligoartrite, com a finalidade de evitar terapia sistêmica, sendo também recomendadas nas doenças reumáticas de partes moles, como a bursite e a tenossinovite, e nas compressões nervosas periféricas, como a síndrome do túnel do carpo.<sup>15</sup>

Nas artrites localizadas, uma consideração deve ser feita: em algumas ocasiões, o repouso articular local, talvez pelo uso de órtese, pode evitar infiltração; em outras, a terapia intra-articular também pode ser requerida para suplementar terapia medicamentosa sistêmica que resulte ineficiente em uma ou duas articulações.

A duração e a intensidade da ação dos diversos preparados são inversamente proporcionais à sua difusão através dos tecidos e, portanto, os de menor depuração na barreira hematossinovial são os mais efetivos. O composto que melhor preenche essa qualidade é a triancinolona hexacetona. Na prática, além dos acetatos de triancinolona, são também utilizados o acetato de prednisolona, o acetato de dexametasona, o acetato de betametasona e o dipropionato de betametasona. Por outro lado, o aumento da eficácia é também proporcional à tendência de causar paraefeitos, particularmente necrose tecidual local, injetando-se em locais incorretos.

Para os reumatismos de partes moles, é desejável a adição de lidocaína a 1% ou 2% ao esteroide: não há interação medicamentosa entre os dois produtos, a injeção local torna-se menos dolorosa e, pelo maior volume injetado, talvez haja melhor difusão da medicação.

A dose de qualquer suspensão microcristalina empregada para injeção intra-articular deve ser selecionada empiricamente, havendo influência de vários fatores, como o tamanho da articulação e o volume de líquido sinovial presente nela.

Como estimativa, pode-se usar, para pequenas articulações das mãos e pés, 2,5-10 mg de acetato de prednisolona ou equivalente; para articulações de tamanho médio, como punhos e cotovelos, 10-25 mg; para joelhos, tíbio-társicas e ombros,



20-50 mg; e, para coxofemorais, 25-50 mg. Para terapia intra-bursal, como bursa trocânica e anserina, 15-30 mg é usualmente uma dose adequada.

Recomenda-se um intervalo de 3-4 semanas entre os procedimentos intra-articulares, com intervalos maiores – 4-8 semanas – nas articulações que suportam peso. Nos reumatismos de partes moles, considera-se que duas semanas constituem bom intervalo entre as infiltrações.

Embora controverso, sugere-se repouso relativo por um período em torno de 48 h após a infiltração, pois o repouso articular é sabidamente um fator coadjuvante na redução da inflamação. Além disso, é possível que a inatividade aumente o tempo de permanência do esteroide na articulação.

As principais contraindicações às infiltrações podem ser observadas na Tabela 41.3, sendo que a presença de infecção articular local ou a possibilidade de bacteremia é contraindicação óbvia ao uso de esteroides intra-articulares ou periarticulares. Pacientes que tenham história de sangramento ou façam uso de anticoagulantes só poderão ser infiltrados com melhor controle da doença de base e/ou das provas de coagulação pertinentes. Da mesma forma, não se deve infiltrar pacientes com destruição articular e instabilidade ligamentar, como ocorre com a instabilidade de joelhos na artrite reumatoide. Ainda como contraindicações às infiltrações, não devem ser feitas em tendões, pois existe o risco de ruptura dos mesmos.<sup>15</sup>

As complicações da terapia intra-articular, em mãos experientes, são pouco frequentes (Tabela 41.4) e, mesmo havendo possibilidade de se introduzir acidentalmente uma infecção articular, essa complicação é raramente observada.

As reações adversas locais são leves e reversíveis. A agudização da artrite é complicação pouco observada, e seria secundária a uma sinovite induzida pelos cristais do esteroide utilizado. Ocorre dentro de algumas horas após a infiltração e habitualmente desaparece em 48-72 h. Eventualmente, pode requerer reaspiração da articulação.

Nas infiltrações em reumatismos de partes moles, pode ocorrer hipotrofia subcutânea ou cutânea, alteração cosmética que pode ser reconhecida como afinamento da pele ou depressão

da região infiltrada, ocasionalmente associada a despigmentação local. Deve-se à ação lipolítica dos corticoides nos tecidos gordurosos subjacentes.

Complicação muito desagradável é a ruptura tendinosa “espontânea”, especialmente do tendão de Aquiles, motivo pelo qual não devem ser realizadas infiltrações intratendinosas.

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode ocorrer especialmente nas infiltrações repetitivas e quando várias articulações são tratadas simultaneamente.

O tratamento medicamentoso das doenças reumáticas, utilizado por via sistêmica – como anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroides, antimaláricos, imunossuppressores, imunobiológicos etc. – não será abordado neste capítulo. Essas formas de tratamento serão discutidas em capítulo à parte e no tratamento das enfermidades pertinentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seda H. In: Queiroz MV, Seda H. A história da reumatologia. Porto Alegre: Kalligraphos; 2007. p.15-7.
2. Nava P. Compilação e comentário de trechos hipocráticos servindo ao estudo histórico dos reumatismos através daquela coleção. Brasil Médico. 1961; 75:207.
3. [No authors listed]. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum. 1996; 39(1):1-8.
4. Carvalho MAP, Ferreira EC. Fundamentos do tratamento do paciente reumático. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bértolo MB. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 607-18.
5. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. Ann Rheum Dis. 2002; 61(6):493-8.
6. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN et al. Synovial fluid tests. What should be ordered? JAMA. 1990; 264(8):1009.
7. Schumacher Jr HR, Reginato AJ. Atlas of synovial fluid analysis and crystal identification. Philadelphia: Lea&Febiger; 1991. p. 1-257.
8. Martins JD. A postura psicossomática na prática médica. In: Caldeira G & Martins JD. Psicossomática, teoria e prática. Rio de Janeiro: Medsi; 2001.
9. Stang PE, Brandenburg N, Lane MC et al. Mental and physical comorbid conditions and days in role among persons with arthritis. Psychosomatic Medicine. 2006; 68:152-8.
10. Lowe B, Willand L, Eich W et al. Psychiatric comorbidity and work disabilities in patients with inflammatory rheumatic diseases. Psychosomatic Medicine. 2004; 66:395-402.
11. Lin EHB, Katon W, Von Korf M et al. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290(18):2428-9.
12. Viller F, Guillemin F, Briançon ET et al. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. J Rheumatol. 1999; 26:2114-22.
13. Ottawa P. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. Phys Ther. 2004; 84:934-72.
14. Ottawa P. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. Phys Ther. 2005; 85:907-71.
15. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19:345-69.

**TABELA 41.3** Contraindicações às infiltrações articulares

Infecção (local ou sistêmica)  
Diáteses hemorrágicas  
Diabetes *mellitus* descompensado  
Destruição articular  
Instabilidade articular significativa  
Obesidade extrema  
Hipersensibilidade a substância injetada

**TABELA 41.4** Complicações possíveis das infiltrações

Infecção  
Sinovite induzida por cristais  
Atrofia cutânea  
Necrose avascular  
Ruptura tendinosa  
Sangramento intra-articular ou de tecidos moles  
Hipersensibilidade a droga injetada  
Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal



## Anti-inflamatórios não esteroides

**Antônio Scafuto Scotton**  
**Rafael de Oliveira Fraga**  
**Viviane Angelina de Souza**

*"Há dois tipos de pessoas: as que fazem as coisas e as que ficam com os louros. Procure ficar no primeiro grupo, há menos competição lá."*

INDIRA GANDHI, ESTADISTA

### INTRODUÇÃO

As principais características da inflamação são dor, calor, rubor e edema, e estão presentes na maior parte dos pacientes com doenças reumáticas. Estratégias terapêuticas para a redução da inflamação têm sido utilizadas há séculos, tendo seu início em terapias médicas tradicionais que utilizavam substâncias fitoterápicas, em todas as partes do mundo.<sup>1</sup>

Com a descoberta da aspirina no final do século XIX, abriu-se um novo campo no combate à dor e à inflamação, possibilitando o surgimento, alguns anos depois, de um grupo variado de medicamentos com ações farmacológicas semelhantes às da aspirina, definido como drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs).<sup>2</sup>

Estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo utilizem rotineiramente AINEs e que 1,2% da população americana ingira estes medicamentos diariamente, consumindo mais de 40 bilhões de comprimidos de aspirina e totalizando 100 milhões de prescrições anuais.<sup>2</sup>

Apesar de a incidência de complicações gastrointestinais por AINEs ser relativamente baixa, mais de 100 mil hospitalizações e de 10 mil a 20 mil mortes por ano são devidas ao uso destes medicamentos nos Estados Unidos, gerando um custo total de aproximadamente 4 bilhões de dólares para o tratamento destas complicações. Na Inglaterra estima-se que ocorra 1 morte para cada 1,22 mil pacientes tratados com AINEs por 2 meses ou mais, provocando 2 mil mortes/ano, o que supera em 3 vezes a mortalidade por câncer cervical e por melanoma.<sup>3</sup>

Os AINEs são medicamentos muito frequentes no receituário médico em todo o mundo; muitas vezes indicados por leigos e paramédicos no tratamento de processos eminentemente algícos e não inflamatórios.

O tratamento tradicional das artrites inflamatórias compreende o uso desta classe de medicamentos que agem inespecificamente sobre a inflamação, levando a um alívio dos sintomas em até poucas horas; porém, nas enfermidades crônicas, como, p. ex., na artrite reumatoide, a retirada do medicamento é geralmente acompanhada de exacerbação da inflamação. Apesar da melhora clínica durante o seu uso, os AINEs não impedem a destruição da cartilagem nas artrites crônicas, e seus múltiplos efeitos colaterais obrigam o médico, ao prescrever a medicação, ter um perfeito conhecimento do seu mecanismo de ação, absorção, metabolismo, distribuição, eliminação e interações medicamentosas.

Neste capítulo procuraremos abordar de forma clara e didática os diferentes grupos químicos dos AINEs, seu modo de ação, seus efeitos colaterais e suas interações medicamentosas.

### ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO

#### ABSORÇÃO

A grande maioria dos AINEs são ácidos orgânicos fracos, completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, atingindo níveis plasmáticos em 2 a 3 horas após sua administração. A taxa de absorção pode ser afetada em pacientes com fluxo sanguíneo e motilidade intestinal alterados e naqueles indivíduos que utilizem a medicação junto com as refeições. Geralmente são bem absorvidos também por via retal, atingindo rapidamente níveis terapêuticos. Apesar da rápida absorção, não se justifica, na maioria das vezes, o uso da droga por via injetável, principalmente em doenças crônicas, por seus efeitos colaterais locais (necrose tecidual e formação de abscessos). Além disso, a ideia de se proteger a mucosa gástrica com o uso da droga injetável ou retal tem pouco valor, como veremos à frente neste capítulo.<sup>4,5</sup>



## DISTRIBUIÇÃO

Os AINEs são transportados ligados às proteínas plasmáticas (> 95%), e menos de 1% da fração sérica permanece livre. Entretanto, reduções clinicamente significativas nos níveis séricos de albumina, que pode ocorrer em pacientes com artrite reumatoide em atividade, em idosos e em outras doenças crônicas, podem levar a um aumento dos níveis de droga livre e a um risco aumentado de toxicidade. A maioria dos AINEs são compostos ácidos com pH entre 3 e 5 e depositam-se preferencialmente em áreas de grande acidez como estômago, medula renal e áreas inflamadas ou isquêmicas.

Além disso, os vasos sanguíneos em áreas de intensa inflamação são particularmente permeáveis às proteínas de alto peso molecular, aumentando sensivelmente a concentração da droga nos tecidos inflamados.

Os AINEs ultrapassam as barreiras hematoencefálica e placentária, passando, desta forma, da mãe para o feto, e devem ser evitados durante a gravidez e próximo ao parto.<sup>4,5</sup>

## METABOLISMO

Os AINEs, após sua absorção, são metabolizados no fígado e sua utilização por períodos prolongados em doenças crônicas, nas quais a função hepática possa estar comprometida, requer uma monitorização das enzimas hepáticas. Por outro lado, deve-se evitar o seu uso em pacientes sabidamente portadores de insuficiência hepática, pelo aumento do risco de agravamento da mesma.<sup>4,5</sup>

Apesar dessas considerações, não podemos nos deixar levar a extremos de não utilizarmos a droga. Carson *et al.* Demonstraram, em um estudo controlado de hepatite relacionada com o uso de AINEs, que a incidência da doença é de 2,2 por 100 mil pessoas por ano<sup>6</sup>. Chamamos a atenção também para o fato de

**TABELA 42.1** Meia-vida plasmática dos principais anti-inflamatórios não esteroidais

AINE	Meia-vida (em horas)	AINE	Meia-vida (em horas)
Aspirina	0,25	Naproxeno	14
Diclofenaco	1,1	Salicilato	2-15
Ibuprofeno	2,1	Piroxicam	57
Indometacina	4,6	Meloxicam	20
Cetoprofeno	1,8	Aceclofenaco	12
Nimesulida	4	Celecoxib	12

AINE: anti-inflamatório não esteroidal.

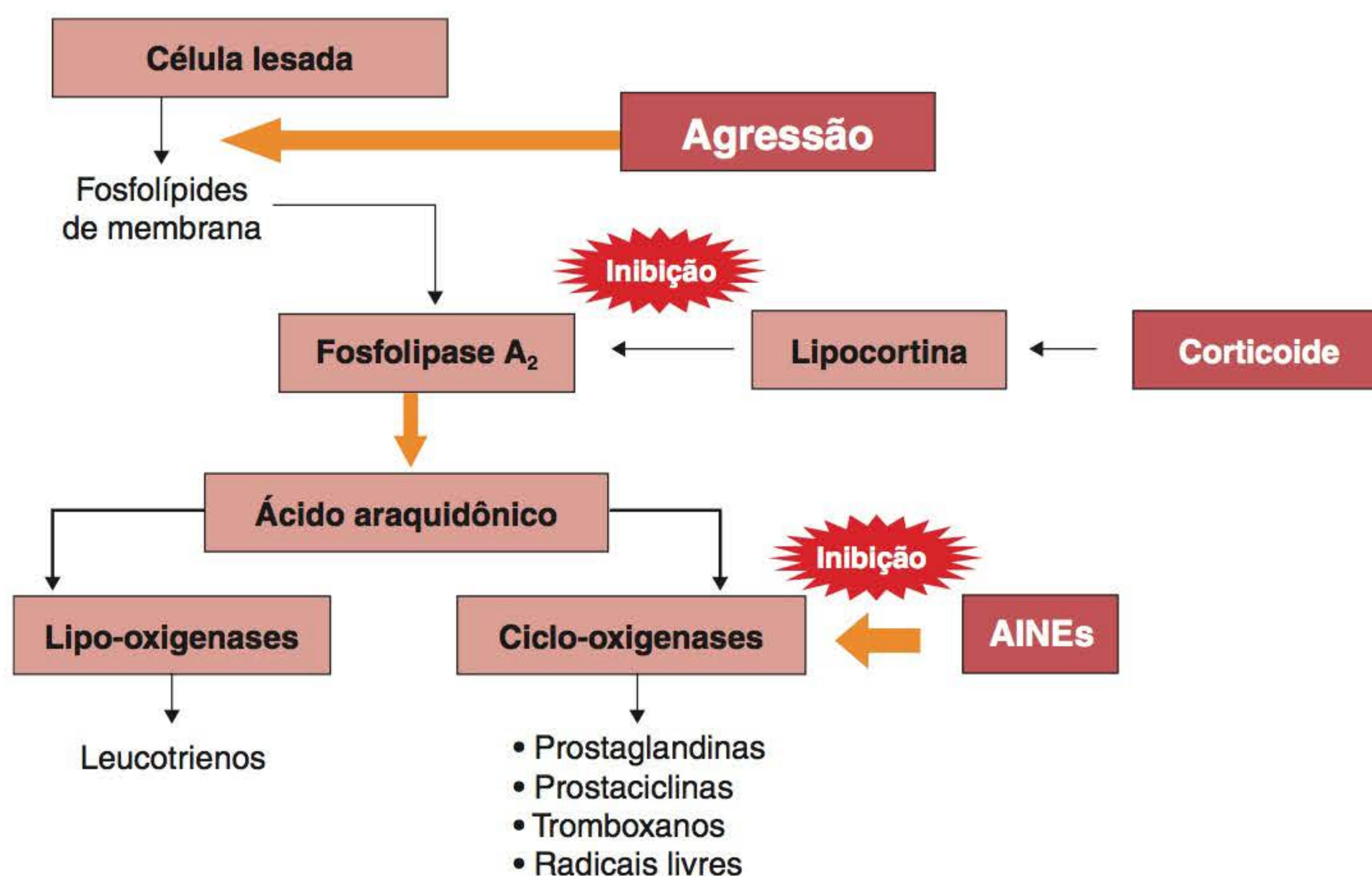
que, em nossa experiência pessoal, a intolerância é muitas vezes individual e relacionada com determinada droga e não somente com seu tempo de utilização.

A meia vida plasmática dos AINEs varia de acordo com o grupo a que pertence cada droga, podendo ter meia-vida curta ou longa (Tabela 42.1).<sup>4,5</sup>

Alguns outros fatores podem explicar a variabilidade da eficácia e da segurança da aspirina e de outros AINEs, como diferenças entre os sexos e a farmacogenômica, que estuda a variabilidade genética individual na resposta medicamentosa.<sup>6,7</sup>

## MECANISMOS DE AÇÃO

A lesão das membranas celulares por agentes mecânicos, físicos e químicos gera ácido araquidônico, que, sob a ação enzimática das ciclo-oxigenases (COX), se transforma em várias substâncias,



**FIGURA 42.1** Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais.



**TABELA 42.2** Funções das prostaglandinas em indivíduos normais

Proteção do trato gastrointestinal (PGE <sub>2</sub> e PGE <sub>1</sub> )
Homeostase renal (PGE <sub>2</sub> e PGI <sub>2</sub> )
Homeostase vascular (PGI <sub>2</sub> e TXA <sub>2</sub> )
Função uterina, implante embrionário, trabalho de parto (PGF <sub>2</sub> )
Regulação do sono (PGD <sub>2</sub> )
Regulação dos níveis de nociceptores
Regulação da contração brônquica
Regulação da função plaquetária
Regulação dos mediadores da resposta inflamatória

como as prostaglandinas (PGs), prostaciclina e tromboxane, responsáveis pelo controle de vários mecanismos, regulando os mediadores da resposta inflamatória e várias funções fisiológicas (Figura 42.1 e Tabela 42.2).<sup>8,9</sup> A biossíntese das PGs ocorre em 3 etapas, que incluem (i) hidrólise de ácidos graxos poli-insaturados que contêm 20 carbonos e do ácido araquidônico das membranas celulares; (ii) oxigenação do endoperóxido PGH<sub>2</sub> pela COX; e (iii) conversão em produtos finais biologicamente ativos através da via sintase PG-específica (Figura 42.2).<sup>10</sup>

Foi demonstrado em 1971, em células e tecidos de várias espécies, incluindo o homem, que uma das principais ações terapêuticas dos anti-inflamatórios não hormonais seria decorrente de sua capacidade de inibir as prostaglandinas.<sup>9</sup>

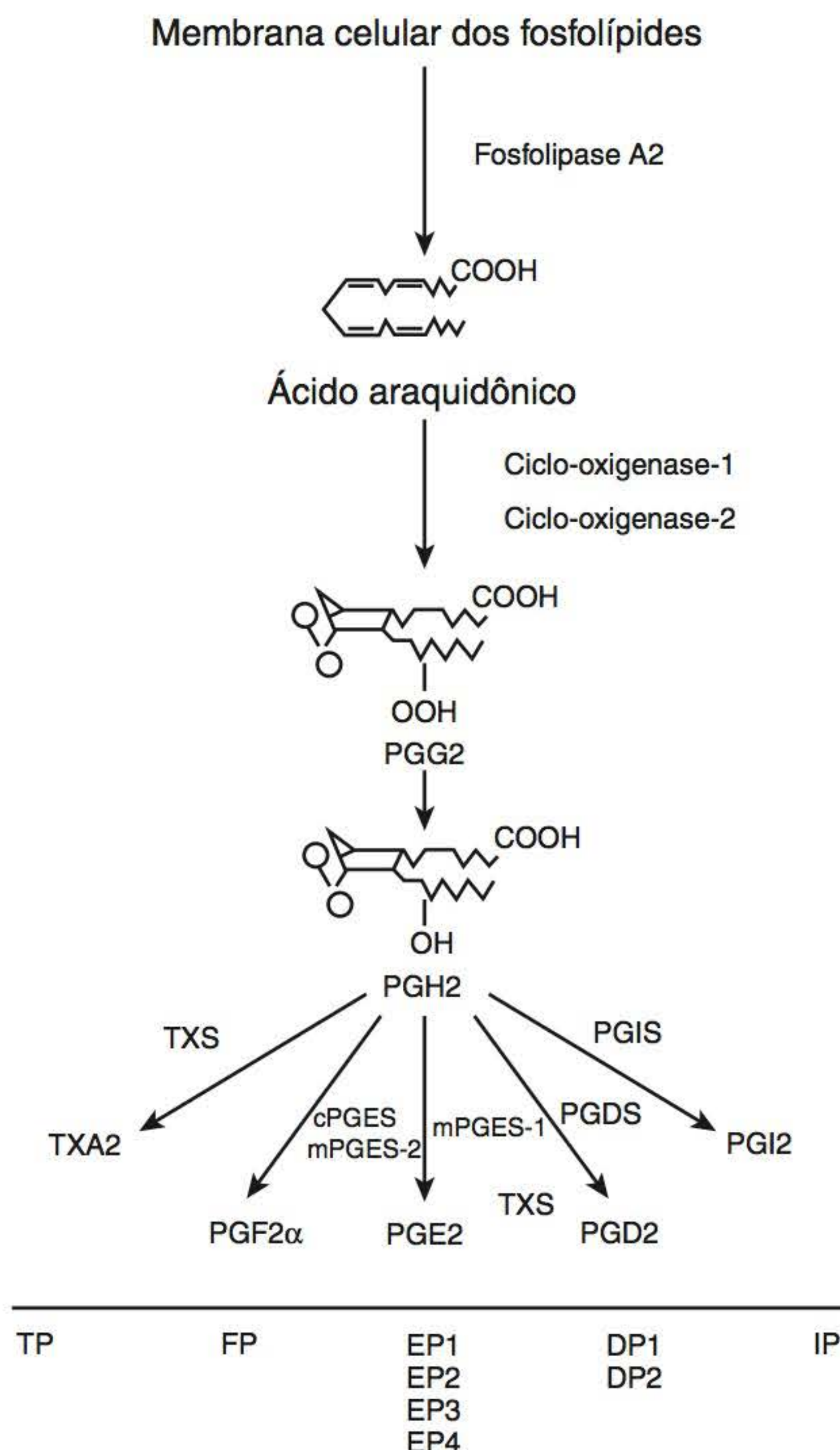
Até o início dos anos 90, acreditava-se na existência de apenas uma enzima COX, mas esta hipótese não explicava a ação analgésica e anti-inflamatória de várias substâncias em diferentes tecidos, como, p. ex., por que o paracetamol inibe a ação das prostaglandinas apenas no território cerebral. Suspeitou-se da existência de mais de um tipo de COX, o que foi confirmado em 1991 com a descoberta de que o gene que codifica a COX-2 foi identificado no cromossomo 1, enquanto o da COX-1, no cromossomo 9.<sup>11,12</sup>

Apesar de similaridades entre as 2 isoformas, existem também diferenças significativas, genéticas, químicas, estruturais e de sua distribuição nos tecidos, sendo a principal a presença de um canal interno mais largo e a presença de um “bolso” lateral na molécula de COX-2, que permite a anti-inflamatórios de configuração estereoquímica especial inibir somente a COX-2, não conseguindo interagir com a molécula de COX-1.<sup>11,12</sup>

As isoformas da COX desempenham funções diferentes na saúde e na doença (Tabela 42.3). A COX-1 é expressa constitutivamente em vários tecidos, como, p. ex., no trato

**TABELA 42.3** Características das ciclo-oxigenases 1 e 2

COX-1
Responsável pela produção de prostaglandinas necessárias para as respostas autócrinas/parácrinas aos hormônios circulantes e manutenção de várias funções fisiológicas, como a integridade da mucosa gástrica e funções plaquetária e renal
COX-2
Responsável pela biossíntese de prostaglandinas inflamatórias Papel fisiológico em certos tecidos Sinalização pós-sináptica em neurônios Função uterina Resposta a ferimentos vasculares Fisiologia das membranas embrionárias



**FIGURA 42.2** Via de biossíntese da prostaglandina (PG). O primeiro passo na síntese da PG é a liberação do ácido araquidônico da membrana celular dos fosfolípidos pela ação da fosfolipase A2. A COX-1 e a COX-2 adicionam 2 moléculas de oxigênio seguido de uma reação de peroxidase para criar a primeira PGG<sub>2</sub> e, após, a PGH<sub>2</sub>. A PGH<sub>2</sub> é uma molécula intermediária instável que rapidamente é convertida em PGs estáveis pelas suas respectivas PGs sintases em um processo dependente da célula e do tecido específico. A PGE<sub>2</sub> é considerada a principal mediadora de inflamação e possui 3 enzimas sintases diferentes; uma delas, a mPGES-1, é induzida por sinais inflamatórios similares à COX-2. Existem 4 receptores de PGE<sub>2</sub> (EP), com diferentes vias de sinalização. PGs estáveis têm ação autócrina e parácrina nos receptores da superfície celular.<sup>10</sup>

gastrointestinal, onde origina PGs que preservam a integridade da mucosa gástrica e limitam a ação da secreção ácida; nos rins, onde diminuem a resistência vascular renal promovendo a perfusão; e nas plaquetas, onde mantêm a homeostase da membrana. Já a COX-2 é principalmente uma enzima induzida que produz rapidamente grandes quantidades de prostanoídes envolvidos nos mecanismos da dor e da resposta inflamatória. Por exemplo, a PGE<sub>2</sub> é quimiotática para neutrófilos, e a PGI<sub>2</sub> regula a permeabilidade vascular, facilitando o extravasamento de leucócitos. A COX-2 também participa de várias funções



fisiológicas, como a função da mácula densa renal, na cicatrização de úlceras gastrointestinais, na reprodução feminina, no *turnover* ósseo, no metabolismo da cartilagem e em processos patológicos, como na polipose intestinal, no câncer colorretal e na doença de Alzheimer. Nestas situações, em que não há inflamação, muito pouco conhecemos sobre o papel da COX-2. Estudo recente sugere papel dos AINEs na melhora dos sintomas da esquizofrenia.<sup>13</sup>

A descoberta da existência de 2 isoformas da COX modificou a classificação dos AINEs, que são atualmente divididos em: a) tradicionais, que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2; b) preferenciais para a inibição da COX-2; e c) inibidores específicos da COX-2.<sup>11,12</sup>

## EFEITOS COLATERAIS

A utilização dos AINEs trouxe um grande avanço no tratamento da dor provocada por doenças inflamatórias e degenerativas, porém o risco de efeitos colaterais se tornou um grande problema de saúde pública, e estes atingem principalmente o tubo digestivo, os rins e o aparelho cardiovascular. Devemos observar que os riscos variam de acordo com o tipo de AINE e com cada paciente em particular, sendo necessário que o médico avalie a relação risco-benefício antes de iniciar o tratamento.<sup>4</sup> Além disso, muitas vezes o paciente tem outras doenças, faz uso de diversos medicamentos ou é portador de doenças crônicas, havendo necessidade do uso dos AINEs por períodos prolongados, ou ainda pode ter idade avançada e, portanto, ser mais sensível a determinadas alterações em seu metabolismo.

De uma maneira geral, os AINEs interferem em todos os órgãos e sistemas, destacando-se os seguintes, conforme apresentado na Tabela 42.4.

## TRATO DIGESTIVO

Uma das principais limitações ao uso dos AINEs é, sem dúvida, o grande número de efeitos colaterais sobre o trato digestivo superior, incluindo ulcerações, sangramentos e perfurações. A maioria dessas lesões ocorre no antro e na região pré-pilórica, porém podem ocorrer em qualquer segmento do tubo digestivo.<sup>14</sup>

O uso de AINE aumenta de 3 a 5 vezes o risco de desenvolvimento destas lesões. O uso de inibidores seletivos de COX-2 pode reduzir os efeitos, porém, eles podem estar associados a um aumento de complicações cardiovasculares.<sup>15</sup>

Existem vários fatores associados ao risco de desenvolvimento de lesões no trato gastrointestinal (TGI), entre elas podemos citar idade avançada, história prévia de úlcera, associação com corticoides, doses elevadas de anti-inflamatórios, uso de aspirina em baixas doses, uso concomitante de anticoagulantes, associação de múltiplos AINEs, presença de *Helicobacter pylori* e comorbidades, como artrite reumatoide e doença cardíaca prévia.<sup>16</sup>

A ação local causada pelos AINEs contribui para o desenvolvimento de úlceras e gastrites, porém, os efeitos sistêmicos destes agentes parecem exercer um papel predominante no surgimento das lesões gastroduodenais.

A inibição das prostaglandinas (PGE2 e PGI2) leva a uma redução da produção do muco epitelial gástrico, da secreção

de bicarbonato, do fluxo sanguíneo da mucosa, alterando a resistência do trato digestivo. Com isso, fatores endógenos que agem sobre as PGs, como ácido clorídrico, pepsina e sais biliares, e/ou fatores exógenos, como os AINEs, álcool e outros agressores, podem desencadear graves lesões no tecido gastrointestinal.<sup>17</sup>

A efetiva profilaxia e o tratamento das lesões sobre o TGI associadas ao uso de AINEs estão centradas no uso de bloqueadores dos receptores H2 e, principalmente, nos inibidores da bomba de prótons.<sup>14</sup>

Os bloqueadores dos receptores H2, como a ranitidina, são eficazes na prevenção de úlceras duodenais, mas não agem sobre as ulcerações gástricas induzidas pelo uso dos AINEs. A famotidina em altas doses mostra-se eficaz na prevenção e cicatrização de úlceras gástricas e duodenais.<sup>14</sup>

Atualmente, o uso dos inibidores da bomba de prótons na prevenção e tratamento de lesões gastroduodenais induzidas pelos AINEs é indicado por sua superior eficácia e tolerância.<sup>14</sup>

A erradicação do *Helicobacter pylori* antes do início da terapia com AINEs reduz a incidência ou desenvolvimento de úlceras, apesar de não haver nenhuma comprovação científica de efeito sinérgico entre eles. Há consenso de que pacientes com alto risco de complicações gastrointestinais, portadores de *Helicobacter pylori* e que farão uso de AINEs devam receber tratamento triplice para erradicação da bactéria.<sup>14</sup>

Apesar de o maior número de eventos adversos no TGI acontecerem no estômago, não podemos deixar de levar em consideração que grande número de eventos adversos podem ocorrer nas porções mais distais do TGI. Devemos lembrar que as medicações usadas para proteção do estômago, como os inibidores da bomba de prótons, não possuem ação sobre o intestino delgado. A lesão no intestino delgado se dá por uma série de fatores, que acabam levando a uma alta concentração do AINE na luz intestinal, promovendo um efeito tópico e gerando ulcerações, sangramento e até atrofia da mucosa.<sup>18</sup>

No fígado, os AINEs podem levar ao aumento das enzimas hepáticas, porém a maioria dos pacientes são assintomáticos. A literatura apresenta vários relatos de dano hepático e colestase relacionados com o uso de AINEs, mas raramente estas lesões levam à insuficiência hepática grave ou ao óbito. Entre os AINEs, a nimesulida se apresenta como aquele com maior poder de dano hepático, e seu uso deve ser evitado em associação com outros fármacos que podem causar hepatotoxicidade. Nestes pacientes, recomendamos a suspensão do medicamento, e se a utilização do AINE for necessária, o paciente deverá ser monitorado ou o AINE substituído por outra classe.

Interessante ressaltar que Vikrant *et al.*, em uma extensa revisão sobre o tema, observaram haver um fator de prevenção da aspirina e de outros AINEs contra a ocorrência de doença hepática crônica e de câncer hepatocelular. Este “fator de proteção” parece se relacionar com a redução da atividade inflamatória nos hepatócitos pela inibição das ciclo-oxigenases.<sup>19</sup>

## RINS

A prevalência de nefrotoxicidade em usuários de AINEs é relativamente baixa, entretanto, levando-se em consideração o grande número de pessoas que os utilizam, o uso indiscriminado



**TABELA 42.4** Efeitos colaterais relacionados com os principais anti-inflamatórios não esteroidais

Tipos	Efeitos adversos
Gerais	Reações febris
Hematológicos	Distúrbios no tempo de coagulação do sangue e tempo de coagulação, hipoprotrombinemia, formação de trombos, leucopenia/neutropenia, agranulocitose, plaquetopenia, redução na agregação plaquetária, aplasia medular, anemia hemolítica de Coombs
Sistema nervoso central	Cefaleia (com indometacina em aproximadamente 10% dos casos), tonturas, tremores, vertigem, disfunção cognitiva, confusão mental (com a indometacina), queda da concentração, modificações de personalidade, psicose, neuropatia, exacerbação da Doença de Parkinson idiopática
Cardíacos	Hipertensão arterial, palpitações, insuficiência cardíaca, edema, retenção de líquidos, cardite (incomum), pericardite
Vasos sanguíneos	Vasculite (pouco frequente)
Ouvido, nariz, garganta	Ototoxicidade peculiar aos salicílicos, como a aspirina, em 4%-5% dos enfermos, tinido, edema laríngeo, tumefação de lábio e língua, epistaxe, alterações do sabor, diminuição da acuidade auditiva
Olhos	Dor, visão borrada, cegueira noturna (mais com os propiônicos, principalmente o ibuprofeno), redução da sensibilidade retiniana e depósitos corneanos com a indometacina
Aparelho digestivo	Sialoadenite, estomatite, dor ou cólica abdominal, pancreatite, prisão de ventre, diarreia, dispepsia (particularmente no idoso), digestão difícil, náuseas, vômitos, alteração do apetite, distensão abdominal, flatulência, alterações no sabor com os indolacéticos (em 10%-20% dos doentes), refluxo gastroesofágico, lesão ou ulceração péptica, ulceração e hemorragia gastrointestinal (hematêmese, melena, perfuração etc.), lesão gastroduodenal em crianças, colite, proctocolite aguda, menos habituais
Fígado	Colestase, síndrome do ducto biliar, elevação pequena ou moderada das enzimas hepáticas em 3%-5% dos doentes, hepatite tóxica, icterícia, com a possível participação da hipoalbuminemia
Endócrino/metabólico	Hipo e hiperglicemia
Renais	Acentuação da hipertensão arterial, redução da taxa de filtração glomerular (levando à expansão do volume), hiponatremia, hipercalemia (por hipoaldosteronismo hiporreninêmico, diminuição da liberação do Na <sup>+</sup> no túbulo distal, redução do fluxo tubular distal), proteinúria, hematúria, insuficiência renal aguda, oligúria, retenção hídrica, disúria, polaciúria, nefrite intersticial, necrose papilar, nefropatia membranosa reversível, síndrome nefrótica, nefropatia analgésica, nefropatia crônica
Genitais	Alterações menstruais (como aumento do fluxo menstrual), infertilidade, disfunção ejaculatória
Respiratórios	Pneumonite (rara, mas possível), edema agudo de pulmão (incomum, podendo aparecer com doses elevadas ou tóxicas de salicílicos)
Articulações	Dores articulares e de partes moles, acentuação da osteoartrite com a indometacina
Fenômenos/doenças autoimunes	Indução de células LE (com fenilbutazona, ibuprofeno), lúpus eritematoso sistêmico induzido pela fenilbutazona, mas são situações raras
Ossos	Desmineralização e risco de fratura em mulheres idosas, inibição da reabsorção óssea
Músculos	Rabdomiólise (diclofenaco)
Pele	Rash, prurido, urticária, eczema, dermatite, fotossensibilidade, eritema multiforme (pode ser fatal), erupção bolhosa, alopecia, púrpura alérgica, <i>Stevens-Johnson</i> , necrólise epidérmica tóxica, complicações com cirurgia cutânea, choque anafilático, reações anafilactoides (com diclofenaco), angioedema (relacionado com maior produção ou sensibilidade aos leucotrienos), rinite. Os AINEs devem ser evitados naqueles com antecedentes de asma
Gravidez/teratogenicidade	Fechamento prematuro do ducto arterioso, hipertensão pulmonar e/ou oligúria com cetoprofeno, síndrome da circulação fetal/oclusão do ducto arterioso fetal com indometacina, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido com aspirina e outros AINEs, malformação renal fetal, possíveis defeitos congênitos cardiocirculatórios, efeito teratogênico em embriões (decorre da propriedade ácida da aspirina), fissura do palato e malformações nos membros com aspirina-álcool em animais

destas drogas implica em um grande número de pessoas sujeitas a complicações renais. Estima-se que 2,5 milhões de americanos experimentem efeitos colaterais renais por ano.<sup>20</sup>

Edema e retenção de sódio são efeitos colaterais comuns causados pelos AINEs, mas geralmente são subclínicos. Resultam da inibição da produção das PGs que regulam a reabsorção

de água e sódio pelo túbulo distal, do antagonismo do hormônio antidiurético e da redistribuição do fluxo sanguíneo da região cortical para a justaglomerular.<sup>21</sup>

A hipercalemia induzida pelos AINEs possui 2 mecanismos básicos: aumento da reabsorção de potássio no néfron distal e alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>21</sup>



Felizmente, com a suspensão da droga, os efeitos nefrotóxicos, em geral, são rapidamente resolvidos.

Os AINEs são, em geral, o primeiro passo no tratamento da dor de origem musculoesquelética, e a maioria dos pacientes podem apresentar outras comorbidades, como diabetes, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, insuficiência renal, uso de diuréticos, idade avançada ou fazer uso de outros fármacos. Vale ressaltar que, apesar do grande número de prescrições de AINEs, poucos pacientes são previamente avaliados quanto à presença de doença renal. Em somente cerca de 14% dos pacientes que recebem uma prescrição de AINE, o nível sérico de creatinina é conhecido.<sup>22</sup>

Os AINEs elevam a pressão sanguínea, tanto em normotensos como em hipertensos, independente do uso de anti-hipertensivos. É reconhecido que a hipertensão arterial é o principal fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como AVC, doença coronariana e insuficiência cardíaca, fato este que deve ser levado em consideração antes da prescrição de um medicamento AINE.<sup>21</sup>

As bebidas alcoólicas devem ser abolidas durante o uso dos AINEs, não somente pela potencialização dos efeitos colaterais gástricos, mas também por diminuir o fluxo sanguíneo renal, aumentando o risco de lesão deste órgão.<sup>21</sup>

## PULMÕES

O desencadeamento de crises de asma e de broncoespasmo causado pelo uso de AINEs pode ser explicado, pelo menos em parte, pela inibição das PGs, que têm ação broncodilatadora, mas também pela liberação da via da lipo-oxigenase, que vai estimular a formação dos leucotrienos (um ativo broncoconstritor). Recomendamos cautela ao prescrever estes medicamentos para pacientes com passado de broncoespasmo, principalmente em relação aos oxicans e salicilatos.<sup>4</sup>

## EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E RISCO CARDIOVASCULAR

Vários AINEs inibem a agregação plaquetária por inibição do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), um produto do metabolismo do ácido araquidônico e um potente vasoconstritor e estimulador da agregação plaquetária.<sup>23</sup>

O ácido acetilsalicílico, mesmo em baixas doses (80 mg a 100 mg), produz um efeito antiagregante que perdura por 4 a 6 dias, sendo amplamente utilizado pelos cardiologistas. Entretanto, deve-se levar em consideração o fato de que a associação de aspirina com um AINE aumenta o risco de ocorrência de eventos adversos no TGI. Pope *et al.* mostraram que a aspirina em baixas doses não tem efeito sobre a pressão sanguínea. Entretanto, em altas doses, pode contribuir para a elevação da pressão e reduzir o benefício que os pacientes teriam com uso de inibidores de ECA.<sup>24</sup>

Dados dos estudos VIGOR e APPROVE mostraram que os pacientes em uso de AINEs devem ser considerados como um grupo de risco para ocorrência de eventos cardiovasculares.<sup>25</sup> Este fato levou a Merck Sharp & Dohme a voluntariamente retirar o rofecoxibe do mercado ao mesmo tempo em que outras indústrias desenvolveram estudos de segurança cardiovascular.

O índice de mortes por infarto agudo do miocárdio em usuários de AINEs é alto e, ao contrário do que, se pensava, não está relacionado com o tempo de uso. Hoje sabemos que mesmo em pacientes com poucos dias de uso do AINE, o risco de infarto é significativo, principalmente em pacientes que já apresentaram algum evento cardíaco prévio. Cabe destacar que, entre os AINEs, o que mostrou maior risco foi o diclofenaco, risco superior ao dos inibidores de COX-2. Por outro lado, o AINE que mostrou maior segurança cardiovascular foi o naproxeno.<sup>26</sup>

Discrasias sanguíneas são possíveis causas de morte em pacientes usando AINEs, porém estes efeitos são raros. Agranulocitose, anemia aplásica, aplasia de células vermelhas, trombocitopenia e anemia hemolítica têm sido associadas ao uso desses medicamentos. Particularmente, os pirazólicos, a fenilbutazona e a oxifenilbutazona estão relacionados com incidência aumentada de alterações sanguíneas fatais.<sup>27,28</sup>

## PELE E MUCOSAS

Reações alérgicas sobre pele e mucosas não constituem um grande problema no uso dos AINEs. Apesar disso, vários tipos de reações podem ocorrer, sendo na maioria imprevisíveis, e podem aparecer poucas horas após o uso da medicação. Entre outros, podemos destacar fotossensibilidade, onicólise, *rashes*, prurido, eritema multiforme, epidermólise tóxica, urticária, estomatite aftosa, síndrome de Stevens-Johnson e até graves reações anafilactoides. Apesar de estas reações serem raras, recomenda-se cuidado em pacientes com história prévia de alergia que farão uso desta classe de medicamentos.<sup>4</sup>

Cerca de 30% dos pacientes com urticária crônica exibem processos alérgicos ao entrar em contato com a aspirina ou outros AINEs. Esta reação alérgica parece estar ligada à inibição da COX-1. Se o paciente necessita de uso crônico de AINEs e exibe reação a múltiplos fármacos, sugere-se iniciar medicação com inibição seletiva ou específica da COX-2, associada ao uso de anti-histamínicos.<sup>29</sup>

## OUTROS

Cefaleia, desorientação, insônia, tontura e alterações na personalidade têm sido relatados principalmente com a indometacina, quando usada em doses geralmente > 100 mg/dia.

Meningite asséptica foi relacionada com o uso de ibuprofeno em alguns trabalhos.<sup>4</sup>

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os AINEs interagem com diversos outros medicamentos estimulando e/ou reduzindo suas ações (Tabela 42.5). As interações tornam-se particularmente perigosas quando estes agentes possuem os mesmos efeitos colaterais.

## AINES + AINES

O uso de mais de um AINE em conjunto não aumenta grandemente a eficácia, mas causa enorme toxicidade. Como ambos os AINEs irão concorrer pela mesma proteína transportadora,



**TABELA 42.5** Interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroidais

Combinação	Efeito	Conduta sugerida
AINE	Aumento de efeitos colaterais	Não associar, a não ser em casos especiais
Anticoagulantes	Risco de sangramento	Evitar associação ou ajustar as dosagens e monitoramento
Hipoglicemiante oral	Aumenta o risco de hipoglicemia	Evitar associação com aspirina e fenilbutazona
Aminoglicosídeo	Inibição do <i>clearance</i> do aminoglicosídeo	Não utilizar a associação
Hidróxido de alumínio	Diminui a absorção do AINE	Não relevante
Cimetidina	Reduz o metabolismo do AINE	Não relevante
Diuréticos	Diminuição da filtração glomerular	Monitoração das drogas
Digoxina	Pode aumentar a concentração sérica de digoxina livre	Monitorização da dose da droga e da função renal
Anti-hipertensivos	Redução do efeito anti-hipertensivo	Monitorar a pressão arterial ou adicionar nova droga anti-hipertensiva
Metotrexato	Reduz a eliminação do metotrexato	Não relevante
Fenitoína	Aumento da concentração de fenitoína	Monitorização das drogas
Lítio	Aumento da concentração de lítio	Monitorar a concentração de lítio

AINE: anti-inflamatórios não esteroidais.

a sua concentração irá diminuir no sítio inflamado e haverá um aumento do nível de droga livre no plasma acarretando mais efeitos colaterais.

### AINES + ANTICOAGULANTES

Interações entre essas drogas geralmente elevam o tempo de protrombina, podendo levar a risco de sangramentos, principalmente no trato gastrointestinal.

Derivados cumarínicos são transportados por proteínas plasmáticas, e os AINEs vão concorrer pela mesma proteína transportadora, elevando os níveis de anticoagulante livre no plasma e potencializando sua ação.

A varfarina interage principalmente com fenilbutazona, ibuprofeno e diflunisal, resultando em aumento do tempo de protrombina.

Os AINEs e o ácido acetilsalicílico, conforme já mencionado anteriormente, são potentes inibidores da função plaquetária, dessa forma aumentando o tempo de sangramento destes pacientes, que correm sérios riscos de episódios hemorrágicos, devendo ter suas doses ajustadas e adequado monitoramento.

### AINES + HIPOGLICEMIANTE ORAL

Os AINEs, principalmente os derivados pirazólicos, podem inibir o metabolismo das sulfonilureias, clorpropamida e glibenclamida, reduzindo o *clearance* e prolongando seus efeitos hipoglicemiantes. Pacientes em uso de hipoglicemiantes orais devem evitar o uso concomitante de AINEs, principalmente ácido acetilsalicílico e pirazólicos.

### AINES + ANTIBIÓTICOS

A utilização em conjunto destas classes terapêuticas devem ser feitas com alguns cuidados devido aos efeitos tóxicos dessas

drogas. A associação de indometacina e aminoglicosídeos deve ser evitada pelo risco de insuficiência renal. A indometacina inibe o *clearance* da gentamicina em até 48%.

### AINES + ANTIÁCIDOS

Interações entre os protetores gástricos e AINEs não são clinicamente importantes. Sabe-se que o hidróxido de alumínio diminui a absorção de alguns AINEs. Nenhum efeito importante foi observado entre AINEs e bloqueadores  $H_2$  ou da bomba de prótons.

### AINES + ANTI-HIPERTENSIVOS

Pacientes em uso de anti-hipertensivos muitas vezes necessitam fazer o uso de AINEs concomitantemente; nestes casos, deverão ter a sua pressão arterial monitorizada e ser informados de que a elevação da pressão poderá ocorrer. Praticamente todos os AINEs possuem efeitos antagonistas aos anti-hipertensivos.

Anti-inflamatórios diminuem os efeitos natriuréticos dos diuréticos. A indometacina e os salicilatos reduzem a natriurese em pacientes tomando espironolactona. A combinação da terapia com AINEs e agentes anti-hipertensivos é muitas vezes a responsável pela dificuldade no controle efetivo da hipertensão arterial. O médico geralmente opta por alterar a dose ou a classe da droga anti-hipertensiva, mas a eliminação ou a troca do AINE pode ser uma medida muito mais eficaz.

### AINES + LÍTIO

Diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam e indometacina diminuem a depuração renal do lítio entre 23%-40%; desta forma, aumentam a concentração sérica do antipsicótico. Quando houver necessidade desta associação, a dose do lítio deve ser reduzida e o paciente monitorado.<sup>30</sup>



## AINES + METOTREXATO

O metotrexato é um potente inibidor do ácido fólico, frequentemente utilizado no tratamento da artrite reumatoide. A sua interação com AINEs pode envolver tanto sua excreção quanto o seu metabolismo. Existem casos relatados e documentados de leucopenia, aplasia de medula e insuficiência renal em pacientes usando o metotrexato associado ao ácido acetilsalicílico, diclofenaco, indometacina, cetoprofeno, naproxeno ou fenilbutazona.<sup>30</sup> Recomendamos cautela e monitoramento do paciente quando esta associação se fizer necessária.

## PRINCIPAIS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Desde a introdução do ácido acetilsalicílico no arsenal terapêutico dos processos inflamatórios, novas drogas têm sido desenvolvidas com o propósito de se obter um anti-inflamatório com menos efeitos colaterais e que possua uma ação potente, aproximando-se da ação dos corticoesteroides. Atualmente contamos com AINEs inibidores específicos de COX-2 que exibem menos efeitos colaterais gastrointestinais. Com certeza, num futuro próximo surgirão novos medicamentos, já em pesquisas, como os inibidores da COX-2 de segunda geração; AINEs contendo óxido nítrico (NO), que possui importante papel na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal; AINEs associados a fosfolípidos, peptídeos similares a “trevo de quatro folhas”, o que poderá nos dar ainda mais segurança quanto à capacidade de gerar menos efeitos colaterais, sobretudo gastrointestinais.<sup>31</sup>

A seguir discutiremos os principais grupos de AINEs, sua posologia e as principais indicações terapêuticas (Figura 42.3).

## SALICILATOS

Os salicilatos vêm sendo empregados no tratamento de doenças reumáticas desde o final do século XIX.

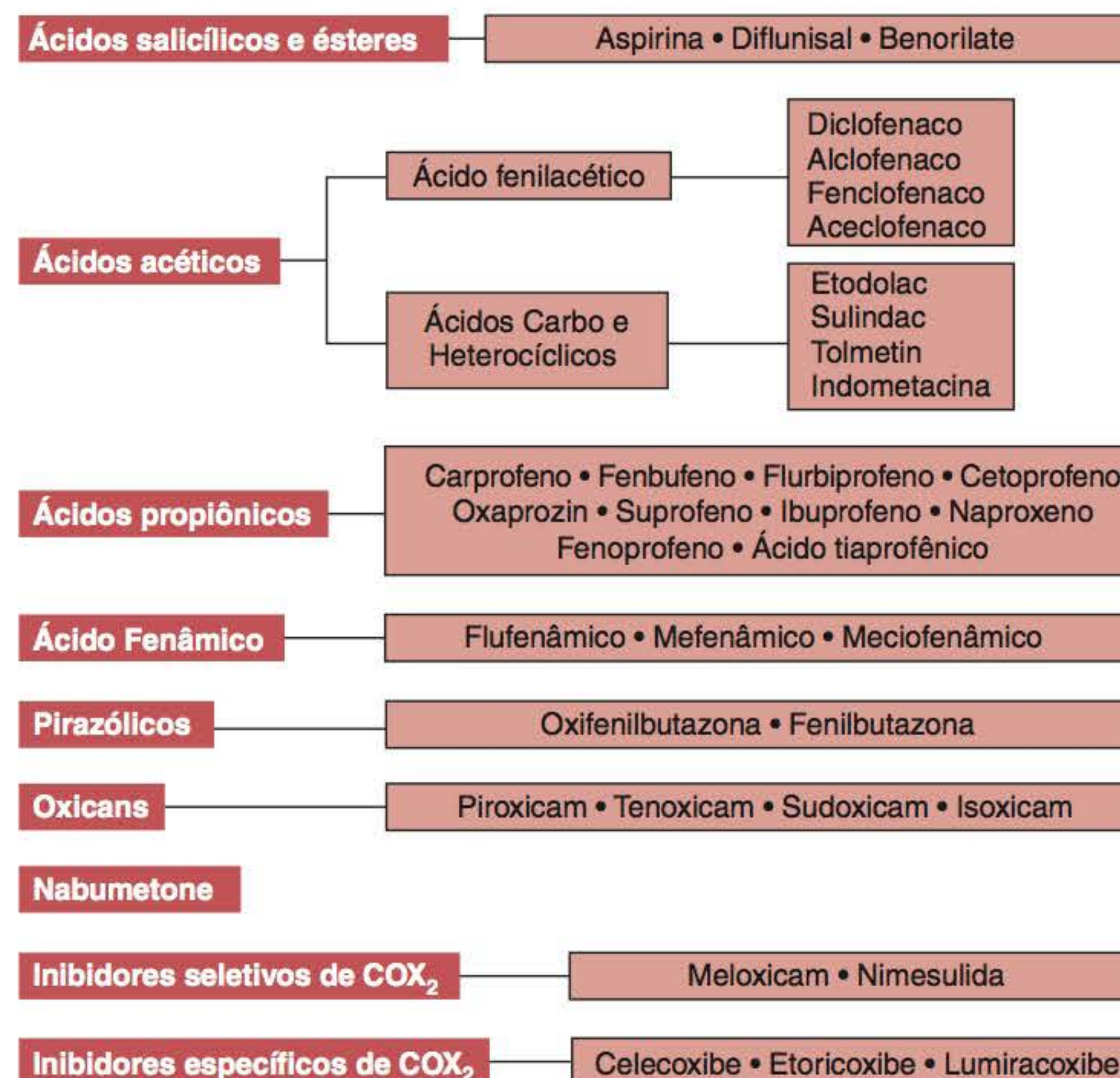
O ácido acetilsalicílico é rapidamente absorvido no estômago, porém esta absorção é mais eficaz em pH alcalino, atingindo picos séricos em 2 a 3 horas. Sua meia-vida plasmática é de 3 a 4 horas quando administrada em dose < 4,5 g/dia; acima dessa dose, sua meia-vida plasmática sobe para até > 20 horas, merecendo, desta forma, especial atenção em tratamentos prolongados com doses elevadas. Sua posologia é de 80-100 mg/kg/dia, devendo ser dividida em 3-4 tomadas. É utilizado em baixas dosagens (100 mg/dia) como antiagregante plaquetário. Está indicado também como antipirético, analgésico e em manifestações dolorosas de pequena e média intensidade.

Altas doses de salicilatos podem levar à intoxicação conhecida como “salicilismo”, que se caracteriza por cefaleia, hipercinesia, excitação, alucinação, estupor e até coma.

## FENILBUTAZONA

Foi a primeira droga usada como AINE no tratamento das doenças reumáticas, porém perdeu importância devido aos múltiplos efeitos colaterais, entre os quais destacamos aplasia irreversível de medula, retenção de sódio, levando a edema e hipertensão arterial, o que explica o fato de seu uso ter sido praticamente abandonado.

Ela é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, alcançando picos plasmáticos em cerca de 2 horas. Possui longa meia-vida plasmática, que pode durar até 40 a 70 horas. É administrada em doses de 200-600 mg/dia divididas, em 1-2 tomadas.



**FIGURA 42.3** Principais grupos químicos de anti-inflamatórios não esteroidais.



É indicada principalmente nos surtos de exacerbação das espondiloartrites, cuja atividade não se conseguiu controlar com outros AINEs. Não deve ser usada em menores de 14 anos de idade.

### INDOMETACINA

É um derivado do ácido indolacético com potente ação anti-inflamatória e consiste em uma das drogas de primeira linha.

Apresenta absorção completa e rápida por via oral, retal ou parenteral, atingindo pico plasmático em 1-2 horas. A meia-vida plasmática é curta, variando entre 2-11 horas. A eliminação da droga ocorre 65% pelo rim e 35% pelo fígado. Doses de 1-3 mg/kg/dia até um máximo de 100-150 mg/dia são eficazes na maioria dos processos inflamatórios.

Apresenta excelente resposta no tratamento de gota e espondilite anquilosante, e tem ação efetiva na artrite reumatoide, osteoartrite, bursites e tendinites. Tem sido empregada no tratamento da permanência do ducto arterioso em recém-natos. Também é pouco utilizada nos dias atuais devido aos seus efeitos colaterais.

### DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO

Estas substâncias estão estruturalmente relacionadas com o ácido fenilalcanoico e possuem potente ação anti-inflamatória, além da ação antipirética e analgésica. A evidência de efeitos colaterais, ainda que presentes, é bem menor do que a do ácido acetilsalicílico, a da fenilbutazona e a da indometacina. Os mais utilizados são o ibuprofeno, cetoprofeno e naproxeno.

São indicados no tratamento de artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, bursites, tendinites e gota.

#### Ibuprofeno

Foi o primeiro derivado do ácido propiônico a ser empregado, porém no início a sua ação anti-inflamatória não foi satisfatória, provavelmente, por terem sido usadas baixas doses. É metabolizado no fígado e excretado predominantemente no rim. Tem boa e rápida absorção quando administrada por via oral, mas a presença de alimentos reduz o seu nível de absorção. Possui meia-vida plasmática curta, em torno de 2 horas, porém, devido a sua forte ligação às proteínas séricas, seu efeito terapêutico persiste por até 8 horas. Sua passagem para o líquido sinovial se dá lentamente, podendo alcançar, nesse meio, concentrações mais elevadas que no plasma. Doses variam de 1200-2400 mg/dia divididas em 3-4 tomadas.

Há relatos de casos na literatura de meningite asséptica em pacientes com lúpus relacionada com o uso desse medicamento.

#### Cetoprofeno

Outro derivado do ácido propiônico que possui excelente absorção oral, atingindo pico plasmático entre 1-2 horas. É metabolizado no fígado e excretado pelos rins. O *clearance* de creatinina pode ser alterado pelo uso do cetoprofeno, e cuidados deverão ser tomados em pacientes com doenças renais. Sua eliminação

está diminuída em pacientes > 60 anos idade e seu uso requer ajuste de dose. Possui meia-vida plasmática entre 6-8 horas, devendo ser utilizado em 2-3 tomadas ao dia na dose de 2-5 mg/kg/dia num total de 100-200 mg/dia.

#### Naproxeno

Este derivado do ácido propiônico possui excelente ação anti-inflamatória, é bem absorvido por via oral, atingindo níveis séricos em menos de 2 horas. Sua absorção é diminuída na presença de antiácidos e alimentos. Tem o metabolismo no fígado, liga-se a proteínas plasmáticas e é eliminado principalmente pelo rim (somente 0,5%-2,5% da droga é eliminado pelas fezes). Possui meia-vida plasmática entre 12-15 horas e deve ser administrado em 2-3 tomadas diárias em doses de 10-15 mg/kg/dia. Apesar de os estudos atuais apontarem para aumento do risco cardiovascular com uso de AINES, o naproxeno aparece como o anti-inflamatório mais seguro para este tipo de evento.

### DICLOFENACO

É derivado do ácido fenilacético e possui potente ação inibitória da COX. Além da ação anti-inflamatória, exibe relevante ação analgésica. A absorção é completa por via oral, atingindo níveis plasmáticos entre 1-2 horas. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 horas, exibindo, entretanto, ação anti-inflamatória por 8-12 horas. Utilizado na dose de 2-3 mg/kg/dia em dosagem máxima de 200 mg/dia dividida em 2-3 tomadas.

Está indicado no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, bursites e tendinites, gota, dismenorreia e analgesia no pós-operatório. O uso da droga por via intramuscular tem revelado constantes episódios de formação de abscessos com extensas necroses musculares, não sendo recomendado e nem justificado, na maioria das vezes, o uso por tal via.

### ACECLOFENACO

Droga com potente ação anti-inflamatória e analgésica, podendo ser administrada por via oral e injetável, atingindo níveis plasmáticos rapidamente. Transportada 99% ligada à albumina, tem meia-vida plasmática de 5 horas e mantém atividade por 10-12 horas.

É metabolizado pelo fígado e excretado principalmente pelos rins na forma de hidroximetabólitos. Deve ser administrado em 2 tomadas diárias em doses de 200-300 mg/dia, sendo indicado nos processos inflamatórios ou dolorosos agudos e crônicos.

### OXICANS

São carboxaminas comercializadas a partir do início dos anos 1980. Possuem alto peso molecular, e os 2 principais sais deste grupo são o piroxican e o tenoxican.

São rapidamente absorvidos por via oral e possuem potente ação anti-inflamatória. São excretados na maior parte pelo rim e metabolizados pelo fígado. A meia-vida plasmática é longa, em média de 40 horas, justificando o emprego de dose única diária, de aproximadamente 0,3-0,5 mg/kg/dia.



São empregados na artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, bursites e tendinites, gota, dismenorreia e analgesia no pós-operatório.

## INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2

### Nimesulida

AINEs do grupo da sulfonamida, possui boa ação antipirética e analgésica, e potente ação anti-inflamatória. Bem absorvido por via oral, atinge picos plasmáticos entre 1-2 horas. A excreção é feita em 70% pelas fezes e 23% pela urina. Sua meia-vida plasmática é de 3-4 horas, porém sua ação persiste entre 8-12 horas. Utilizado em doses de 3-5 mg/kg/dia até uma dosagem máxima de 400 mg/dia dividida em 2-3 tomadas.

Boa atividade seletiva para COX-2 que diminui com o aumento das doses necessárias na prática médica. A tolerabilidade gastrointestinal não é superior à dos outros AINEs.

### Meloxicam

É um enolcarboxamida relacionado com o piroxicam. Possui mais seletividade para COX-2, porém exerce inibição de COX-1, sendo então denominado como seletivo e não específico de COX-2.

Absorvido lentamente por via oral em 5-6 horas, apresenta meia-vida plasmática em torno de 20 horas, devendo ser usado em dose única diária.

É usado nos processos inflamatórios em geral, como artrite reumatoide, osteoartrite, gota e reumatismos de partes moles, com boa atividade analgésica e anti-inflamatória.

## INIBIDORES ESPECÍFICOS DA COX-2 ("COXIBES")

Lançados no final dos anos 1990, prometiam ser a solução para os inúmeros efeitos colaterais dos AINEs. Porém, na prática

clínica, mostraram que apesar de reduzir os efeitos sobre o TGI, ainda estavam longe de ser isentos de eventos adversos. O aumentado risco de eventos tromboembólicos e infarto do miocárdio acendeu a discussão sobre o real papel desta classe de AINE no dia a dia do tratamento das doenças inflamatórias.<sup>25</sup> As diferenças de ação entre os AINEs tradicionais e os inibidores da COX-2 são mostradas na Figura 42.4.

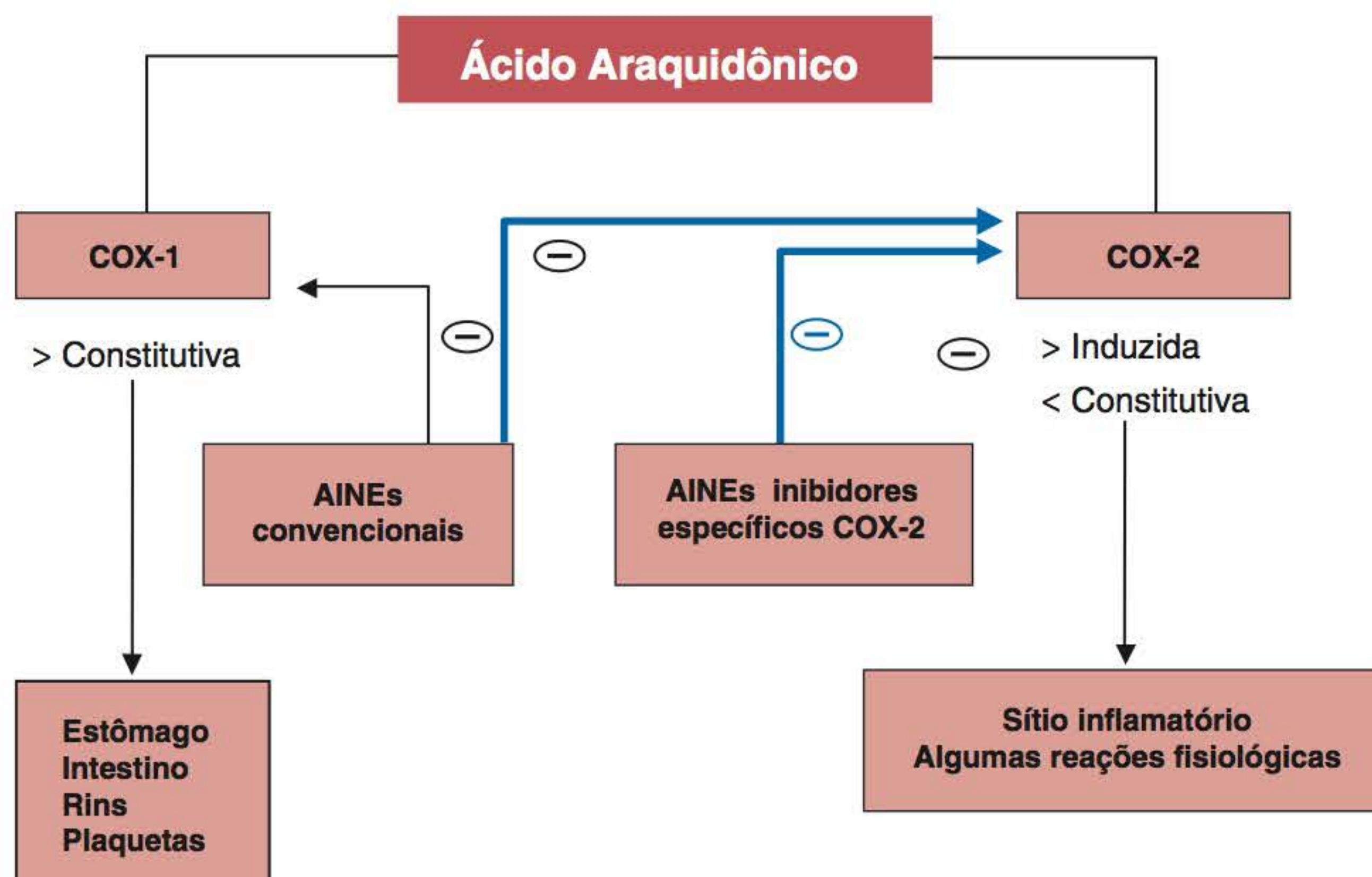
### Celecoxibe

Medicamento lançado no mercado no final dos anos 1990, é bem absorvido por via oral, porém sua absorção pode ser retardada na presença de alimentos gordurosos. Distribui-se de forma homogênea pelo corpo, depositando-se nos tecidos gordurosos devido a sua atração por tecidos adiposos. Sofre metabolização hepática pelo citocromo P450 e é transportado 97% ligado à proteína plasmática. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 12 horas em adultos saudáveis. A excreção é feita pelas fezes e pela urina. Deve ser evitado em pacientes sabidamente portadores de alergia aos radicais sulfonas.

Utilizado em 2 tomadas diárias na dose de 200-400 mg/dia, sendo indicado principalmente para o tratamento da dor aguda, da artrite reumatoide e da osteoartrite. Seu emprego no tratamento de outras algias inflamatórias agudas e crônicas, como traumatismos, gota e espondilite anquilosante, vem sendo estudado.

### Etoricoxibe

O Etoricoxibe é rapidamente absorvido por via oral, metabolizado no fígado envolvendo múltiplas formas do citocromo P450, e tem eliminação predominantemente renal. Possui meia-vida de 19 a 32 horas, o que permite o uso em uma única dose diária. Recomenda-se uma dose que varia de 60 a 120 mg/dia, dependendo da intensidade da queixa do paciente e da doença



**FIGURA 42.4** Diferenças de ação entre os AINEs tradicionais e os inibidores específicos da COX-2.<sup>12</sup>



a ser tratada. Devido a eventos adversos apresentados pelo fármaco, o Etoricoxibe não é comercializado nos Estados Unidos, além de ter sido proibida sua comercialização em vários países do mundo.

### Lumiracoxibe

Contrastando com outros coxibes, o lumiracoxibe possui um grupo carboxílico ácido, o que o transforma em uma molécula fortemente ácida; sua estrutura é quase idêntica a do diclofenaco. É caracterizado por uma absorção menor que a dos outros coxibes, possuindo, porém, alta biodisponibilidade e uma farmacocinética linear. Além disso, devido a sua natureza ácida, é concentrado no líquido sinovial e nos tecidos inflamados, onde pode ser retido por mais de 24 horas, o que explica sua ação prolongada mesmo quando os níveis plasmáticos já se normalizaram.

É metabolizado no fígado e excretado pelos rins. Não exibe interações medicamentosas significantes com algumas drogas comumente usadas, como aspirina, fluconazol, omeprazol, metotrexato e varfarina. Desta forma, não é necessário ajuste de doses quando usadas em concomitância.

Um estudo comparou os efeitos clínicos e a custo-efetividade de alguns anti-inflamatórios inibidores específicos e seletivos da COX-2 na artrite reumatoide e na osteoartrite, entre eles, o lumiracoxibe.<sup>32</sup>

### AINES DE USO TÓPICO

Nos últimos anos, diversos estudos vêm demonstrando benefícios de AINEs tópicos para o alívio da dor e da inflamação. Desde 2007, seu uso foi liberado nos Estados Unidos e em 2012 foram recomendados para o tratamento de osteoartrite de mãos e joelhos pelo Colégio Americano de Reumatologia.<sup>33</sup>

Para a substância ser efetiva, primeiramente, é necessário que ocorra a penetração na pele e posteriormente a absorção pelos vasos sanguíneos, atingindo as áreas de inflamação diretamente. Este processo vai depender do tipo e da formulação da substância. Gel e spray são bem mais absorvidos que creme, e os estudos confirmam a utilidade do diclofenaco; o gel apresentou ação mais prolongada.<sup>33</sup>

A medicação deve atingir uma concentração suficiente para inibir as enzimas COX para que ocorra alívio dos sintomas algícos e inflamatórios. Acredita-se que AINEs tópicos tenham tanto uma ação redução dos sintomas locais de estruturas periarticulares, quanto uma ação sistêmica que age nas estruturas intra-articulares. Entretanto, as concentrações sanguíneas dos AINEs tópicos representam < 5% da concentração encontrada quando AINEs orais são utilizados. Desta forma, a presença de efeitos adversos sistêmicos (como hemorragia digestiva alta) são bem menos frequentes no uso crônico de AINEs tópicos do que nos orais, assemelhando-se ao placebo, mas seus efeitos ainda não são completamente definidos nas insuficiências cardíaca e renal.

Relatos recentes com 7.688 pacientes revelaram que os anti-inflamatórios tópicos foram mais eficazes que o placebo na redução da dor secundária a enfermidades musculoesqueléticas crônicas.<sup>33</sup> Ainda em relação à eficácia, não ocorreram

diferenças na comparação direta com o tratamento via oral. Eventos adversos locais (reações cutâneas leves) foram mais descritos nos pacientes com o tratamento tópico que no grupo com placebo ou tratamento oral, apesar de não aumentar a frequência de eventos adversos sérios.

Em conclusão, os AINEs tópicos, em particular o diclofenaco (já que em relação às outras substâncias os estudos são inconclusivos), demonstraram mais benefícios que o placebo, nos pacientes com osteoartrite de mãos e joelhos, durante o uso por 8-12 semanas.<sup>10</sup>

### CONCLUSÃO

A prescrição correta dos AINEs deve ser praticada por todos os profissionais médicos, tendo em vista seus inúmeros efeitos colaterais, a possibilidade de interações medicamentosas e por serem medicamentos utilizados não só por reumatologistas, mas também por médicos generalistas e de outras especialidades.

Algumas normas deverão ser lembradas e seguidas ao se prescrever os AINEs:

Devemos optar sempre pelo uso de apenas um AINE no tratamento de determinada doença.

A dose utilizada deve ser aquela que atinja níveis terapêuticos. Não aumentar a dosagem acima desses níveis, pois aumentariam em muito seus efeitos colaterais sem benefício suplementar.

Lembrar que os efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal (dispepsia, úlcera, sangramentos) podem ocorrer, mesmo quando a droga é utilizada por via enteral ou retal.

A proteção da mucosa gástrica deve ser sempre lembrada principalmente em doentes crônicos e em idosos, por serem mais sensíveis.

Conhecer as interações medicamentosas para o correto ajuste de doses.

Investigar a presença de outras patologias no candidato ao uso dos AINEs (passado de úlcera, alergia, hipertensão, cirrose, insuficiência renal etc.).

Esperar por 7 a 10 dias até que a medicação atinja a plenitude de sua ação antes de julgá-la ineficaz e substituí-la por outra.

Considerar tratamentos não farmacológicos, tais como perda de peso, imobilização, fisioterapia, exercícios de baixo impacto, como opções que poderiam trazer maiores benefícios aos pacientes do que o simples e continuado uso dos AINEs.

Lembrar que os novos AINEs, os inibidores específicos da COX-2, provocam menos efeitos adversos digestivos e possuem praticamente a mesma eficácia dos AINEs tradicionais, porém persistem os efeitos trombóticos e o risco cardiovascular aumentado (a exceção parece ser o naproxeno).

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vane JR, Botting RM. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In: Bazan N, Botting J, Vane J (Eds.). New targets in inflammation: inhibitors of COX-2 or adhesion molecules. London: Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press; 1996. p. 1-12.



2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature*. 1971; 231:32.
3. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biologic progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain*. 2000; 85(1-2):169-82.
4. Simon LS. Actions and toxic effects of the nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Curr Opin Rheum*. 1994; 6:238-51.
5. Simon LS. Biologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheum*. 1997; 9:178-82.
6. Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Das K. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with respect to acute liver disease. *Arch Intern Med*. 1993; 153(11):1331-6.
7. Demyanets S, Wojta J. Sex differences in effects and use of anti-inflammatory drugs. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; (214):443-72.
8. Yjannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(7):1369-73.
9. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. 1998; 12:1063-73.
10. Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. *Primer on the rheumatic diseases*. New York: Springer; 2008. p. 634-43.
11. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998; 104:413-21.
12. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol*. 1997; 24:6-8.
13. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2013; 27(4):337-42.
14. Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut*. 1987; 28:527-32.
15. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12):1127-46.
16. Tielemans MM, Eikendal T, Jansen JB, van Oijen MG. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf*. 2010; 33(6):443-53.
17. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999; 353:307-14.
18. Boelsterli UA, Redinbo MR, Saitta KS. Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol Sci*. 2013; 131(2):654-67.
19. Sahasrabudhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, Trabert B, Schwartz LM, Park Y, Hollenbeck AR, Freedman ND, McGlynn KA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(23):1808-14.
20. Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:236-45.
21. Nanra RS, Stuart-Taylor JM, deLeon AH et al. Analgesic nephropathy: etiology, clinical syndrome, and clinicopathologic correlations in Australia. *Kidney Int*. 1978; 13:79-92.
22. De Pablo-López de Abechucio I, Gálvez-Múgica MÁ, Rodríguez D, del Rey JM, Prieto E, Cuchi M, Sánchez-Peruca L, Liaño-García F. Renal function assessment in non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions. A pilot study in a primary care centre. *Nefrologia*. 2012; 32(6):777-81.
23. Chan AT, Manson JE, Albert CM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 113:1578-87.
24. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(4):304-9.
25. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296:1633-44.
26. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Kober L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011; 123(20):2226-35.
27. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA*. 2006; 296:1633-44.
28. Solomon DH, Avorn J, Sturmer T et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:1378-89.
29. Asero R, Baybek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, Quarantino D, Romano A, Sanchez-Borges M, Torres-Jaen MJ. Clinical management of patients with a history of urticarial/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 160(2):126-33.
30. Simon LS. Actions and toxic effects of the nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Curr Opin Rheum*. 1999; 6:238-51.
31. Scotton AS, Fraga RO. Aintinflamatórios não-esteroides. In: Carvalho MA, Lanna CDD, Bértolo MB. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008. p. 619-30.
32. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(11):1-278,iii.
33. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; 9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.



## Corticosteroides

Achiles Almeida Cruz Filho  
Boris A. Cruz

### INTRODUÇÃO

No dia 20 de setembro de 1949, Philip S. Hench *et al.*, da Mayo Clinic, comunicaram ao mundo os efeitos benéficos da cortisona em pacientes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias.<sup>1</sup> Este feito lhes valeu o Prêmio Nobel de Medicina. Desde então, os corticosteroides tornaram-se componentes essenciais do tratamento de várias doenças reumáticas. Apesar de potencial toxicidade, os corticosteroides têm seu uso difundido em praticamente todas as especialidades médicas.<sup>2</sup> Este capítulo discute os fundamentos desta classe de medicamentos, assim como aspectos práticos de seu uso em doenças reumáticas.

O córtex da glândula suprarrenal produz numerosos hormônios que podem ser divididos em três grupos: a zona glomerulosa produz mineralocorticoides; a zona fasciculada, glicocorticoides; e a zona reticulada, mais interna, secreta andrógenos e estrógenos. O cortisol ou hidrocortisona, ou composto F de Kendall, e a corticosterona, ou composto B de Kendall, têm efeito primariamente glicocorticoide, enquanto a aldosterona tem efeito mineralocorticoide.

Todos os corticoides biologicamente ativos mostram em sua estrutura algumas características:

- Têm um núcleo de fenantreno de 4 cadeias.
- Radicais cetônicos em C-3 e C-20.
- Dupla ligação entre os carbonos 4 e 5.
- Cadeia lateral de 2 carbonos em C-20 e C-21 ligada ao carbono 17.

A cortisona é transformada em cortisol no fígado, por hidrólise do oxigênio ligado ao carbono 11, e só então passa a ter ação biológica. É ainda característica marcante desta classe o fato de pequenas modificações na estrutura da molécula causarem grandes diferenças em sua potência e duração de ação (Tabela 43.1).

**TABELA 43.1** Farmacodinâmica dos diferentes glicocorticoides

Preparado	Dose relativa (mg)	Efeito mineralocorticoide
<b>Ação curta (8-12 horas)</b>		
Cortisona	25	0,8
Cortisol	20	1
<b>Ação intermediária (18-36 horas)</b>		
Metilprednisolona	4	0,5
Prednisolona	5	0,6
Prednisona	5	0,6
Triancinolona	4	0
Deflazacort	7-9	0
<b>Ação longa (36-54 horas)</b>		
Dexametasona	0,75	0
Betametasona	0,6	0

### ASPECTOS PRÁTICOS DA FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

Núcleos hipotalâmicos paraventriculares, por meio de seus neurônios parvocelulares, secretam uma substância neuro-humoral chamada hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que, transportada por um sistema porta, alcança a hipófise anterior para estimular a produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A excreção do CRH ocorre sob ação de estímulos determinados pelos níveis plasmáticos de cortisol (hidrocortisona) e incluem citocinas inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), IL-6, eicosanoides, prostaglandinas E2 e endotoxinas.



Por sua vez, o ACTH estimula as células do córtex suprarrenal para a síntese e liberação dos esteroides adrenocorticais, sendo o cortisol o mais importante. Os níveis de ACTH plasmáticos seguem um ritmo circadiano, com pico pela manhã. Esses níveis podem variar com a administração de corticoides exógenos, uma vez que existe uma relação inversa entre o cortisol plasmático e os níveis de ACTH.

Um dos efeitos da terapia de longo prazo com corticoides em doses suprafisiológicas é a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Esta supressão pode levar a crise adrenal aguda, pela incapacidade das glândulas suprarrenais produzirem cortisol após a suspensão da terapia com corticoide.

Sabe-se que o risco de supressão do HHA é relacionado com a dose e a duração do tratamento. Outros fatores de risco conhecidos são uso de preparados com maior meia-vida, doses diárias divididas ou doses únicas noturnas. A administração em dias alternados apresenta menor índice de supressão que doses diárias. Entretanto, individualmente, não é possível prever, a partir destas variáveis, o índice de inibição do eixo HHA, bem como o tempo de supressão após a retirada do corticoide, o qual pode chegar a 1 ano.<sup>4</sup>

## MECANISMOS DE AÇÃO

Depois de atravessarem a membrana celular, os corticoides exercem seu efeito por meio de receptores de glicocorticoides situados no citoplasma de células alvo, incluindo linfócitos, monócitos e neutrófilos. Complexos formados entre moléculas de corticoides e seus receptores são translocados para o núcleo, onde suprimem ou estimulam a transcrição de genes suscetíveis. Outras formas de interação com o DNA e mecanismos não genômicos, dose-dependentes, mediante a interação com outras proteínas plasmáticas e alteração da conformação físico-química da membrana celular, são descritos.<sup>5</sup>

A ação anti-inflamatória e imunossupressora dos corticoides se dá tanto em proteínas reguladoras quanto em células do sistema imune, incluindo redução do exsudato inflamatório, inibição da produção e ação de mediadores, redução do recrutamento e ativação de células inflamatórias. Em geral, os corticoides suprimem a imunidade celular em proporção maior que a imunidade humoral.

Efeitos sobre os imunomoduladores incluem inibição da síntese de prostaglandinas pelo estímulo da lipocortina-1 (ou anexina-1), a qual inibe a síntese de eicosanoides e migração de leucócitos. É ainda relevante o fato de os corticoides inibirem a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), mas não atuarem sobre a COX-1, constitutiva.

Os corticoides inibem a transcrição de várias citocinas, incluindo: fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Além de bloquearem sua síntese, também existe efeito inibidor de sua ação. Os glicocorticoides também bloqueiam a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e da molécula de adesão endotelial de leucócitos-1 (ELAM-1) e influem na enzima conversora de angiotensina (ECA), que degrada a bradicinina, resultando em redução do exsudato inflamatório. Este efeito também é favorecido pela inibição da forma indutível da

enzima sintase do óxido nítrico. Ações diretas no endotélio diminuem a permeabilidade celular. Fatores ativadores do plasminogênio, plaquetas, collagenase e elastase também são sofrem interferência de glicocorticoides.<sup>6,7</sup>

Efeitos não imunomoduladores também devem ser citados, pois resultam em efeitos colaterais de relevância clínica. Eles são catabolizantes, levando a quebra de proteínas e sua transformação em carboidratos, redução da utilização periférica da glicose e síntese maior de glicogênio – efeitos que aumentam a resistência à insulina e redução da tolerância à glicose. Alterações nos lipídeos do plasma podem ocorrer, favorecendo o aparecimento de aterosclerose.

## EFEITOS COLATERAIS

Efeitos colaterais dos glicocorticoides são uma das causas mais comuns de iatrogenia em pacientes com doenças reumáticas. Seu reconhecimento é de extremo valor em sua prevenção e abordagem. (Tabela 43.2). De uma maneira geral, os efeitos adversos têm relação com a dose administrada e o tempo de exposição. Outras variáveis, como maior meia-vida e hipoalbuminemia, são associadas a maior magnitude de efeitos adversos dos corticoides.<sup>8-10</sup>

Classicamente, os corticoides levam à deposição característica de gordura em face, nuca, abdômen e em torno dos quadris. Outros efeitos sobre a pele incluem acne, estrias, adelgaçamento da pele e equimoses. Usualmente não são efeitos graves, mas podem incomodar o paciente do ponto de vista estético.<sup>8</sup>

A catarata é um parafefeito inevitável que classicamente se mostra do tipo subcapsular posterior e também está relacionada com a dose acumulada. É descrita em mais da metade dos pacientes e crianças parecem mais suscetíveis a esta complicação. Acomete ambos os olhos e em casos avançados impõe correção

**TABELA 43.2** Principais efeitos colaterais dos glicocorticoides

Pele	Aparência cushingoide, acne, fragilidade da pele, equimoses, redistribuição de gordura
Olhos	Catarata subcapsular posterior, glaucoma
Sistema cardiovascular	Hipertensão, dislipidemia, retenção hídrica/edema, aterosclerose precoce
Sistema gastrointestinal	Gastrite, úlcera péptica, esteato-hepatite, pancreatite, perfuração intestinal
Sistema musculoesquelético	Osteoporose, necrose avascular, miopatia
Sistema nervoso	Euforia, depressão, psicose, pseudotumor cerebral
Sistema endócrino e metabolismo	Diabetes, aumento ponderal, redução do crescimento, catabolismo, hipocalcemia, irregularidades menstruais, supressão do eixo HHA
Sistema imunológico	Risco aumentado de infecções, incluindo infecções oportunistas

HHA: hipotálamo-hipófise-adrenal.



cirúrgica. Outro efeito ocular descrito é o aumento da pressão intraocular. Este efeito é mais comum com preparados tópicos, mas, especialmente em pacientes que já têm predisposição ou diagnóstico de glaucoma, o uso sistêmico em doses mais altas indica monitorização mais próxima.

Doença cardiovascular é uma causa importante de morbidade em pacientes reumáticos submetidos a tratamento crônico com corticoide. Hipertensão e dislipidemia são descritos e podem se associar a aterosclerose acelerada e precoce. Outras complicações cardiovasculares, como crise hipertensiva, arritmias e mesmo morte súbita, são descritas em pacientes submetidos a doses mais altas, como pulsoterapia. É indicada monitorização cardíaca para pacientes com cardiopatia submetidos a este tipo de tratamento.

Dor abdominal, náuseas e vômitos são descritos em pacientes em uso de corticoide. Estudos de metanálise não demonstraram risco aumentado de úlcera péptica, mas complicações como sangramento ou perfuração são mais comuns em pacientes em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em associação a corticoide. A associação entre corticoide e pancreatite não está estabelecida. Estudos populacionais demonstram incidência aumentada em pacientes em uso de corticoide, mas não é possível descartar fatores de confusão como a doença de base e o uso de outras drogas.

Osteoporose e fraturas são um importante paraefeito do uso de corticoide. Existe relação entre a dose e o tempo de exposição, e a perda de massa óssea parece ser maior nos primeiros 6 meses de uso de corticoide. Do ponto de vista fisiopatológico, a osteoporose corticoinduzida parece ser mediada por uma combinação de mecanismos como diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo, aumento da excreção urinária de cálcio, diminuição da concentração de hormônios sexuais e inibição direta da formação óssea. Ossos trabeculares e a porção cortical dos ossos vertebrais parecem ser mais suscetíveis a este efeito, em comparação com ossos longos. Esta é uma complicação passível de prevenção e tratamento. Uma abordagem sistematizada de pacientes em uso de corticoide deve incluir avaliação de outros fatores de risco para osteoporose, triagem e acompanhamento da massa óssea por meio de densitometria óssea, estímulo à realização de exercícios e ingestão adequada de cálcio, suplementação de cálcio e vitamina D. Bisfosfonatos e ranelato de estrôncio são eficazes na prevenção de fraturas em pacientes em uso crônico de corticoide, pelo que devem ser consideradas individualmente no contexto de outros fatores de risco e condição da doença.

Miopatia corticoinduzida é descrita em até 50% dos pacientes submetidos a longos períodos de tratamento com corticoides. Manifesta-se por atrofia muscular e consequente fraqueza muscular proximal, comprometendo principalmente a cintura pélvica. A fisiopatologia parece envolver modificações no metabolismo das proteínas e dos carboidratos pelo balanço nitrogenado negativo, além de alterações na homeostasia eletrolítica e na excitabilidade da membrana. Do ponto de vista estrutural, ocorre atrofia predominantemente de células tipo II, com centralização do núcleo, necrose e infiltrados gordurosos e fibrosos, mas a biópsia muscular pode ser normal. Enzimas musculares podem ser normais ou pouco elevadas e a eletroneuromiografia mostra atividade de repouso normal com unidades motoras

de curta duração e baixa amplitude. A abordagem se baseia essencialmente na redução do corticoide à menor dose possível e medidas de medicina física.

O uso prolongado de corticoide está associado ao aumento do risco de osteonecrose ou necrose avascular óssea. Acomete com maior frequência o fêmur proximal, seguido da cabeça do úmero e do fêmur distal. Entre os mecanismos propostos estão aumento da viscosidade sanguínea, microêmbolos gordurosos e elevação da pressão intraóssea por depósitos de gordura. Além da dose acumulada de corticoide, trauma, alcoolismo, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), presença de anticorpos antifosfolípidos e transplante renal são fatores de risco conhecidos. A osteonecrose se apresenta tipicamente com dor no local acometido, de padrão mecânico. O diagnóstico se confirma por métodos de imagem, sendo a ressonância magnética (RM) o método de escolha, notadamente em casos precoces, quando a radiografia simples pode ser normal. A abordagem conservadora inclui redução de sobrecarga na articulação acometida e analgesia. A descompressão óssea pode ser de valia em casos precoces de necrose avascular da cabeça do fêmur. Casos mais avançados podem necessitar de artroplastia.

Diferentes distúrbios neuropsiquiátricos são descritos em pacientes em uso de corticoide. Agudamente, podem ocorrer estados confusionais, convulsões, alucinações e franca psicose relacionados com altas doses ou pulsoterapia. Cronicamente são descritas euforia, irritabilidade, diminuição da libido, ansiedade e depressão. É relatada ainda a síndrome do pseudotumor cerebral ou hipertensão intracraniana benigna. Ocorrem sinais de pressão intracraniana aumentada, como cefaleia e papiledema, curiosamente quando a dose é reduzida. É complicação infrequente e parece ser mais comum em crianças.

Além da supressão do eixo HHA, outro efeito endócrino comum dos corticoides é a alteração do metabolismo dos carboidratos. Intolerância à glicose, franco diabetes *mellitus* e até coma diabético podem ocorrer. Estas alterações são usualmente reversíveis quando se reduz ou retira a droga. Em pacientes diabéticos e em idosos, a administração de corticoide deve ser acompanhada de monitorização rigorosa dos níveis glicêmicos. Depleção de potássio ocorre precocemente após introdução de corticoide, notadamente em doses maiores, e pode levar a hipocalcemia e alcalose metabólica, mas essa complicação é menos frequente na prática clínica.

Efeitos dos glicocorticoides no sistema imune inato e adquirido predispoem a um risco aumentado de infecções dose-dependentes. Infecções comunitárias por bactérias e vírus comuns, bem como infecções oportunistas, podem ocorrer. Além da dose e do tempo de exposição, outros fatores, como doença de base, uso concomitante de outros imunossupressores, idade e estado funcional podem aumentar o risco de complicações infecciosas. Pacientes em uso de corticoide, principalmente em doses maiores, podem não manifestar claramente sinais e sintomas de complicações infecciosas, devido à resposta inflamatória reduzida.

## CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

A despeito do largo espectro de efeitos adversos, os glicocorticoides são a primeira linha de tratamento de diferentes doenças



reumáticas inflamatórias. O uso judicioso e novas abordagens de tratamento combinado resultam em melhor relação entre eficácia e toxicidade.

## DOSE E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

Do ponto de vista prático, é interessante diferenciar, ainda que empiricamente, a dose utilizada de corticoide em:

- **Baixa:** até 15 mg de prednisona ou equivalente ao dia.
- **Moderada:** cerca de 1 mg/kg de prednisona ou equivalente ao dia.
- **Alta:** 1 g/dia, na forma de pulsoterapia.

A terapêutica em dose baixa é classicamente utilizada em artrite reumatoide. A experiência acumulada em diferentes estudos, corroborada em diretrizes e recomendações de tratamento de sociedades de especialidades, indica o uso de corticoide em pacientes com artrite reumatoide em combinação com drogas modificadoras de doença, como o metotrexato, que precisa de várias semanas para fazer efeito. Neste aspecto o corticoide só permite o controle de sinais e sintomas desde o início, recomendando-se sua redução progressiva até idealmente sua suspensão após o melhor controle da doença. Ainda que outrora tenha sido tema controverso, análises mais criteriosas e ensaios clínicos mais demonstram que prednisona/prednisolona não só têm efeito clínico, mas também reduzem o dano articular em pacientes com artrite reumatoide, notadamente em doença precoce.<sup>11-12</sup>

Doses de até 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente são prescritas como terapia inicial em doenças inflamatórias sistêmicas como LES, miopatias inflamatórias, vasculites sistêmicas ou mesmo em artrite reumatoide com manifestações extra-articulares. Neste grupo de pacientes, apesar de estabelecida a necessidade de doses mais altas, é adequada a redução progressiva o mais rápido possível, a partir do controle dos sintomas.<sup>13</sup>

Prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona são as formas mais utilizadas de glicocorticoides. Não existem evidências científicas de diferença na eficácia entre estes preparados. Em pacientes com doença cardíaca ou renal, hidrocortisona e outros preparados com maior efeito mineralocorticoide devem ser evitados. Preparados com maior meia-vida, como a dexametasona, têm maior efeito de supressão do eixo HHA.

Como o pico de produção endógena de cortisol ocorre pela manhã, é adequada, do ponto de vista fisiológico, a prescrição de corticoide em dose única matinal. Preparados com menor meia-vida, como a hidrocortisona, devem ser prescritos em 2 a 3 dosagens ao dia. Eventualmente, em casos de doenças ainda não controladas, mesmo com preparados de meia-vida intermediária, como a prednisona, doses extras durante o dia podem ser necessárias. Sugere-se que a administração em dias alternados apresenta menor índice de efeitos adversos, em comparação com a administração diária de doses totais similares. Apesar de eficaz, a maior parte dos pacientes tem melhores resultados com a administração diária. Uma nova forma de administração de corticoide chama-se cronoterapia. Trata-se de preparados de prednisona com liberação retardada, usualmente tomados à noite, com pico de efeito na madrugada e pela manhã. Esta formulação encontra-se aprovada

**TABELA 43.3** Considerações práticas e otimização da prescrição de corticoides em pacientes com doenças reumáticas

Utilizar sempre a menor dose necessária, pelo menor tempo possível
Caso seja necessário o uso de doses mais altas, deve-se preferir usar doses mais elevadas inicialmente, com redução mais rápida a partir do controle da doença
Deve-se preferir a associação a drogas modificadoras de doença ou imunossupressores para melhor controle da doença e menor necessidade de uso de corticoide
Monitorizar efeitos colaterais mais comuns, notadamente em pacientes com maior risco, como portadores de diabetes, hipertensão arterial ou outras comorbidades
A partir do controle da doença, a retirada progressiva previne insuficiência adrenal

em países da Europa e nos EUA para o tratamento de doenças como artrite reumatoide e polimialgia reumática, mas ainda não está disponível no Brasil.<sup>14</sup>

Outras considerações práticas são de valia (Tabela 43.3):

- Utilize a menor dose necessária, pelo menor tempo possível.
- Quando é necessário o uso de doses mais altas, é mais adequado utilizar doses mais elevadas precocemente, com redução rápida a seguir.
- É recomendada, sempre que possível, a associação a outras drogas modificadoras de doença ou imunossupressores. Essa prática facilita o controle da doença, permitindo o uso de doses menores de corticoide, redução mais rápida e menor incidência de efeitos adversos.
- É necessário monitorizar efeitos adversos mais comuns, notadamente em pacientes de risco, como aqueles com diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia ou outras comorbidades.
- Sobre a retirada da droga, as recomendações não são baseadas em estudos controlados. De uma maneira geral, a partir do controle da atividade inflamatória, pacientes em uso de doses  $\geq 30$  mg/dia de prednisona podem ter redução mais rápida, até 15 a 20 mg/dia. A partir daí a redução deve ocorrer no ritmo de 2,5 a 5 mg na dose diária a cada 2-4 semanas até 10 mg/dia. A seguir, a redução deve acontecer no ritmo de 1-2 mg/dia a cada mês.

## PULSOTERAPIA

A partir da experiência prévia no tratamento de rejeição de transplantes, a metilprednisolona, por via endovenosa (EV), na dose de 1 g, foi utilizada pela primeira vez em 1976 para tratar pacientes com nefrite lúpica grave. Desde então, esse esquema de administração de corticoide ocupa um lugar de importância no tratamento de determinados casos mais graves de lúpus, assim como alguns casos de vasculite e outras doenças autoimunes.

Sabe-se que os efeitos da pulsoterapia com corticoide sobre as funções imunológicas são diferentes daqueles descritos em doses orais usuais, embora alguns pontos ainda não estejam esclarecidos. Além de efeito direto na atividade de linfócitos e



neutrófilos, glicocorticoides na forma de pulsoterapia induzem a síntese da proteína I $\kappa$ B $\alpha$ , que inativa o fator nuclear cappa B (NF- $\kappa$ B), mediador de diferentes citocinas inflamatórias. Em doses altas, os corticoides também podem exercer efeitos mecânicos na membrana celular de células envolvidas na resposta imune, alterando suas propriedades físico-químicas.

A seleção de pacientes para serem tratados com pulsoterapia parte do diagnóstico e da avaliação da gravidade da doença. Entre diferentes esquemas preconizados, o mais comum é se administrar metilprednisolona (500 mg até 1 g) em soro fisiológico ou glicosado em infusões EV em 1-2 horas, por 1 a 5 dias consecutivos. Em crianças, usa-se como referência a dose de 30 mg/kg. Nas primeiras doses, a pulsoterapia pode ser administrada em intervalos de 2 a 4 semanas, de acordo com atividade da doença. São descritos como efeitos colaterais: hipertensão arterial, cefaleia, rubor facial, convulsões, psicose, alucinações, euforia, insônia e, felizmente em frequência mais rara, insuficiência renal em pacientes com síndrome nefrótica, arritmias cardíacas ou mesmo morte súbita.<sup>15,16</sup>

## ABORDAGEM PERIOPERATÓRIA

A crise adrenal induzida por estresse é uma complicação potencialmente fatal da terapia com corticoide. Pacientes com potencial supressão do eixo HHA devem receber suplementação de corticoide exógeno quando de situações de estresse, como cirurgias, com ajuste da dose de acordo com o procedimento:<sup>17</sup>

- Para cirurgias menores, como hérnia inguinal, recomenda-se o uso de 25 mg de hidrocortisona ou equivalente no dia da cirurgia.
- Em cirurgias de porte médio, como colecistectomia, revascularização de membros inferiores ou artroplastia, a dose recomendada é de 50 a 75 mg de hidrocortisona ou equivalente por 1 a 2 dias.
- Em cirurgias maiores, como a cardíaca, recomenda-se a utilização de 100 a 150 mg de hidrocortisona ou equivalente por 2 a 3 dias.

## INFILTRAÇÕES

Infiltrações de corticoide em articulações ou tecidos moles constituem um procedimento largamente utilizado. São uma boa alternativa à corticoterapia sistêmica, principalmente quando existem limitações ao seu uso, como diabetes ou hipertensão arterial ou crianças em crescimento. Indicações comuns incluem artrite reumatoide, artropatias microcristalinas ou artrose em fase inflamatória. Em partes moles, bursites e algumas tendinites respondem de maneira gratificante a infiltrações, e pontos de gatilho da síndrome miofascial podem ser tratados com infiltrações de corticoide e anestésicos associados ao agulhamento.

Alguns cuidados são necessários. A assepsia é indispensável como em qualquer outro procedimento invasivo. Em caso de articulações com derrame, este deve ser drenado o máximo possível antes da infiltração, o que proporciona maior alívio ao paciente e evita que o medicamento, diluído no líquido articular, se torne menos ativo. Há diferentes preparados hidrossolúveis, outros preparados de depósito e um produto pouco

hidrossolúvel, com resultados mais duradouros, que é a hexacetona de triancinolona. A dose a ser usada em cada infiltração, embora não haja consenso, baseia-se no tamanho da articulação. Em joelhos, até 40 mg de triancinolona (ou 2 mL do preparado de referência) podem ser necessários. Articulações menores, como interfalangeanas, podem ser infiltradas com doses menores (4 mg ou 0,2 mL do preparado de referência), até porque suportam menor volume. A técnica de punção articular exige treinamento do médico. A aspiração de líquido sinovial pela agulha evidencia que ela realmente alcançou o ambiente intra-articular. Em articulações com maior alteração estrutural, o acesso pode ser tecnicamente mais difícil. Quantas infiltrações podem se realizar é tema ainda indefinido, mas considera-se que até 3 ou 4 em uma mesma articulação no decorrer de 1 ano sejam um parâmetro aceitável. Como efeitos colaterais podem ocorrer exacerbação da artrite, usualmente transitória, e infecção local, que na verdade é rara, desde que respeitados os cuidados de assepsia necessários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterona: compound E) and o pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949; 24: 181-97.
2. Kirwan JR. Systemic corticosteroids in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds.). Rheumatology. St. Louis: Mosby; 2003. p. 385.
3. Christy NP. Principles of systemic corticosteroid therapy in nonendocrine disease. In: Bardin CW (Ed.). Current therapy in endocrinology and metabolism. 3. ed. New York: BC Decker; 1988. p. 104.
4. Christy NP. Iatrogenic Cushing's syndrome. In: Christy NP (Ed.). The human adrenal cortex. New York: Harper and Row; 1979. p. 395.
5. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. J Leukoc Biol. 1996; 60: 563.
6. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. N Engl J Med. 2005; 353: 1711.
7. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. Ann Intern Med. 1993; 119: 1198.
8. Curtis JR, Westfall AO, Allison J et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum. 2006; 55: 420.
9. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002; 96: 23.
10. Buttgerit F, Burmester GR, Straub RH, et al. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2011; 63: 1.
11. Yazici Y. Corticosteroids as disease modifying drugs in rheumatoid arthritis treatment. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2012; 70(Suppl 1): S11-3.
12. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. Arthritis Rheum. 2005; 52(11): 3371-80.
13. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007; 66(12): 1560-7.



14. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1275-80.
15. Yokoyama H, Takabatake T, Takaeda M et al. Up-regulated MHC-class II expression and gamma-IFN and soluble IL-2R in lupus nephritis. *Kidney Int.* 1992; 42: 755.
16. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 761.
17. Salem M, Tanish RE, Bomberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage: A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Sur.* 1994; 219: 416-25.
18. Gray RG, Tenenbaum J, Gottlieb NL. Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum.* 1981; 10: 231.
19. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 370.



## Drogas modificadoras do curso da doença e imunossupressores

Rosa Weiss Telles  
Manoel Barros Bertolo

### INTRODUÇÃO

As drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) sintéticas e os imunossupressores constituem um conjunto de medicamentos com mecanismos de ação diversos utilizados para tratamento de enfermidades que evoluem por anos e se caracterizam por processo inflamatório crônico. Tradicionalmente estão indicadas no tratamento da artrite reumatoide (AR), sendo também utilizadas para doenças reumáticas como as espondiloartrites, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e as vasculites, entre outras.

Essas drogas têm por objetivo comum a supressão da dor e da atividade inflamatória da doença e a possível diminuição da progressão radiográfica. Assim, buscam a estabilidade ou a remissão da doença e a manutenção das estruturas e da função das articulações e de outros órgãos acometidos por doenças reumáticas sistêmicas.

Diferentemente dos corticosteroides e de algumas drogas biológicas, esses medicamentos requerem aproximadamente 4 semanas para demonstrar seus efeitos terapêuticos, sendo, portanto, referidos como de ação lenta.

### DROGAS MODIFICADORAS DO CURSO DA DOENÇA

As DMCDs são um conjunto de medicamentos farmacologicamente não relacionados que tem a característica comum de induzir a remissão ou controle da AR. São, por isso, usadas para retardar a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela AR.

A utilização das DMCDs em pacientes com AR deve ser iniciada assim que o diagnóstico da doença for realizado, independentemente da duração dos sintomas. Sabe-se que uma proporção significativa destes pacientes consegue atingir a remissão ou, pelo menos, um estado de baixa atividade inflamatória, importantes para a manutenção da qualidade de vida e

funcionalidade.<sup>1-3</sup> Como o diagnóstico da AR inicial nem sempre é fácil, as DMCDs também podem ser iniciadas em pacientes com artrite indiferenciada e marcadores precursores de AR, como positividade do fator reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados (anti-CCP), especialmente quando em títulos elevados.<sup>4</sup>

A resposta insuficiente a um medicamento, ou determinada combinação deles, impõe a modificação no esquema terapêutico ou mesmo a substituição da droga. Além disso, devido ao risco de recorrência dos sintomas após a suspensão das DMCDs e à maior dificuldade de retorno à remissão depois de recaída por suspensão de drogas, o tratamento com DMCD deve ser mantido por tempo indefinido, a menos que produza efeitos tóxicos.<sup>5</sup>

As DMCDs sintéticas mais comumente indicadas e utilizadas no Brasil são o metotrexato (MTX), a leflunomida, os antimaláricos e, por fim, a sulfassalazina (SSZ). Os sais de ouro, devido aos seus efeitos colaterais e à dificuldade de obtenção, são pouco usados em nosso meio. Com a disponibilidade de drogas mais efetivas, o uso de D-penicilamina em pacientes com AR parece não mais se justificar.<sup>3,6</sup>

### METOTREXATO

O uso do MTX para tratamento de doenças reumáticas sistêmicas data de mais de 50 anos, sendo considerado atualmente a droga padrão, pedra angular no tratamento da AR.

O MTX tem sido testado e usado para tratamento de diversas doenças inflamatórias sistêmicas, além da AR, como artrite psoriásica, espondiloartrites, vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), miopatias inflamatórias e LES, entre outras.<sup>7</sup> Em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) o MTX tem sido iniciado cada vez mais precocemente, com o abandono do tratamento em pirâmide.<sup>8</sup> O MTX parece ser especialmente eficaz em pacientes com AIJ e poliartrite, estando indicado também para os pacientes com



oligoartrite persistente ou que apresentem, desde o início, fatores de pior prognóstico ou atividade inflamatória elevada.<sup>9</sup>

O MTX é um antimetabólito antifólico que compete com a enzima di-hidrofolato-redutase (DHFR), causando inibição da síntese de DNA no ciclo celular, efeito mais significativo em doenças caracterizadas por proliferação celular. Ele inibe também a síntese de poliaminas, ocasionando a apoptose de linfócitos; a síntese de novo das purinas e pirimidinas; a transmetilação de DNA, RNA e fosfolípidos. Ao inibir a enzima timidilato-sintetase, cria um déficit celular de timidilato, resultando em efeitos citotóxicos antiproliferativos.<sup>7</sup>

Além destes mecanismos de ação, o MTX, após entrar na célula por transporte ativo ou por difusão, sofre reação intracelular com formação de poliglutamatos. Esses inibem reações enzimáticas como a conversão da 5-amino-imidazol-4-carboxamida-ribonucleotídeo (AICAR) para formil-AICAR, levando a um acúmulo intracelular de AICAR. A AICAR e seus metabólitos inibem a adenosinoquinase, com a consequente liberação de adenosina para o sangue. Receptores de adenosina são encontrados em linfócitos T, células *natural killer*, monócitos, macrófagos e neutrófilos e induzem a diminuição da atividade inflamatória por diversos mecanismos diferentes, com consequente redução dos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e IL-8.

A biodisponibilidade do MTX é alta, não influenciada pela ingestão de alimentos, mas variável entre indivíduos. Em doses

baixas a biodisponibilidade do MTX após administração oral e parenteral é semelhante, sendo-o também após administração subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). No entanto, em doses  $\geq 15$  mg/sem, a absorção oral pode diminuir a biodisponibilidade da droga em até 30% em comparação com a mesma dose parenteral.<sup>10</sup> Após absorção a droga circula ligada à albumina e 10% são convertidos em 7-hidroxiemetotrexato no fígado.

A maioria do MTX e de seu metabólito é excretada pelos rins e a droga não é removida por diálise. Após longo período de tratamento, as concentrações na membrana sinovial e nos ossos são bastante superiores às do plasma. Aspirina, anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) e D-penicilamina competem com o MTX, tanto na ligação com a albumina quanto na excreção tubular, e aumentam sua concentração plasmática. Além disso, as cefalosporinas inibem a eliminação pelo rim por meio da competição na secreção tubular. O sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) interfere no metabolismo do ácido fólico e pode aumentar o risco de toxicidade medular pelo MTX.

A dose inicial recomendada de MTX é de 7,5 mg a 15 mg semanalmente, por via oral (VO) ou parenteral, com aumento progressivo de 2,5 mg a 5 mg a cada 2-4 semanas. A dose máxima recomendada é de 20-30 mg/sem, lembrando-se de que  $\geq 15$  mg/sem apresentam maior biodisponibilidade quando administradas por via parenteral (Tabela 44.1).<sup>3</sup> A via parenteral é também uma alternativa para pacientes com intolerância gastrointestinal ao uso oral do MTX. O início de ação do MTX

**TABELA 44.1** Medicamentos, via de administração e dose

Medicamentos	Apresentação	Dose e via de administração
Metotrexato	Comprimidos: 2,5 mg Solução injetável: 50 mg/2 ml	10-30 mg/sem (VO, SC, IM)
Leflunomida	Comprimido: 20 mg	20 mg/dia ou em dias alternados (VO)
<b>Antimaláricos:</b>		
Difosfato de cloroquina	Comprimido: 250 mg	Até 4 mg/kg/dia (VO)
Hidroxicloroquina	Comprimido: 400 mg	Até 6 mg/kg/dia (VO)
Sulfassalazina	Comprimido: 500 mg	1-3 g/dia (duas doses) (VO)
Sais de ouro (aurotioglicose ou aurotiomalato de sódio)	Solução injetável: 50 mg/0,5 ml	Doses iniciais: 25mg/sem Doses subsequentes: 50 mg/sem (espaçamento para quinzenal ou mensal) Dose máxima 3 g (IM)
Ciclofosfamida	Comprimido: 50 mg Frasco: 200 mg ou 1.000 mg	1,5-2 mg/kg/dia (VO) 0,5-1 g/ASC a cada 15 a 30 dias (EV)
Azatioprina	Comprimido: 50 mg	1-3 mg/kg/dia (uma ou duas doses) (VO)
Micofenolato mofetil	Comprimido: 500 mg	2-3 g/dia (duas doses) (VO)
<b>Inibidores da calcineurina:</b>		
Ciclosporina	Comprimido: 50 mg e 100 mg	2,5-5 mg/kg/dia (duas doses) (VO)
Tacrolimo	Cápsula: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	3-5 mg/dia (VO)
Clorambucil	Comprimido: 2 mg	0,1 a 0,2 mg/kg/dia (VO)
Talidomida	Comprimido: 100 mg	50-200 mg/dia (VO)
Dapsona	Comprimido: 100 mg	50-100 mg/dia (VO)
Minociclina	Comprimido: 100 mg	100 mg 2x/dia (VO)
D-Penicilamina	Comprimido: 500 mg	250-1.000 mg/dia (VO)

ASC: área de superfície corporal.



é precoce, em torno de 6 semanas, e a sua ação parece ser sustentada durante os anos de uso.

Efeitos colaterais graves não são frequentes com baixas doses, em pulsos semanais. Numa fase mais precoce, podem ocorrer estomatite, náuseas, vômitos, diarreia e alopecia em até 10% dos pacientes, levando à descontinuidade do tratamento em aproximadamente 2,5% dos indivíduos (Tabela 44.2).<sup>11</sup>

Os efeitos tóxicos mais graves são os hepáticos, hematológicos e pulmonares. O aumento das transaminases é o segundo efeito colateral mais frequente do MTX, atrás apenas dos gastrointestinais, sendo mais comum no primeiro ano de uso do medicamento.<sup>12</sup> O aumento das transaminases foi identificado em até 49% dos pacientes com AR, e elevação significativa, 2 a 3 vezes o valor de referência, em 17% dos indivíduos após 3,5 anos de uso do MTX.<sup>13</sup> Considerando-se apenas os pacientes com aumento significativo de transaminases, a droga foi definitivamente interrompida em apenas 12% dos casos. Diminuição da dose ou interrupção temporária foi realizada em 42% dos pacientes e em 46% nenhuma modificação foi realizada, sugerindo retorno espontâneo do nível das transaminases aos valores de referência.<sup>13</sup> A fibrose hepática é descrita em 1,3% dos pacientes com AR e uso de MTX, sendo a cirrose encontrada em 0,5% destes indivíduos, após uma média de 4 anos de uso da droga. Nos pacientes com artrite psoriásica a frequência parece ser maior, porém os dados são insuficientes. São fatores de risco para cirrose hepática a idade, o diabetes, o uso de bebidas alcoólicas, a obesidade, a maior duração da doença e a utilização de outras drogas hepatotóxicas. A associação entre fibrose/cirrose hepática e as hepatites virais em pacientes em uso de MTX não está bem estabelecida, mas já foram descritos casos de hepatite fulminante por vírus B após a retirada do MTX.<sup>14</sup> A análise de sorologia para hepatites B e C está indicada a todos os pacientes antes do início do medicamento e, quando positiva, o risco e o benefício do uso do MTX devem ser levados em consideração.<sup>4</sup>

No acompanhamento laboratorial realizado a cada 4 a 12 semanas, se as transaminases aumentarem para 2 a 3 vezes o valor normal, o tratamento deve ser suspenso ou acompanhado em intervalos menores de tempo. A elevação das transaminases pode ser transitória e nem sempre é preditiva de fibrose hepática. No entanto, valores persistentemente normais das transaminases indicam ausência de fibrose na biópsia hepática.<sup>13</sup>

Quanto às alterações hematológicas, pode haver trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblástica e pancitopenia, que, embora raras, exigem controle rigoroso com hemograma e contagem de plaquetas a cada 4 a 12 semanas. Macrocitose pode indicar tendência à toxicidade hematológica e volume corpuscular médio (VCM) superior a 100 pode traduzir deficiência de ácido fólico.

Quanto ao acometimento pulmonar, o efeito tóxico do MTX pode ser grave, sendo representado por pneumonite intersticial aguda, que ocorre em 0,3% a 11,6% dos pacientes tratados,<sup>15</sup> apresentando mortalidade de até 13%.<sup>16</sup> Trata-se de reação imune idiossincrásica, não relacionada com a dose do MTX administrada, ocorrendo principalmente no primeiro ano de uso da droga.<sup>16</sup> Manifesta-se clinicamente com início agudo ou subagudo de dispneia, tosse não produtiva, febre e infiltrado pneumônico intersticial. O diagnóstico de

pneumonite intersticial pelo MTX requer a exclusão de outras causas de sintomas respiratórios, especialmente infecções oportunistas e exacerbação de doença pulmonar intersticial prévia.<sup>15</sup> A existência prévia de doença pulmonar intersticial parece ser fator preditor de pneumonite aguda por MTX. Entretanto, alteração discreta de provas de função pulmonar secundária ao tabagismo não é contraindicação para o uso da droga.<sup>16</sup> O tratamento da pneumonite pelo MTX requer a suspensão imediata da droga. O uso de corticosteroide em altas doses pode ser eficaz. Diante de tal possibilidade, rara, mas grave, Saravanan *et al.* sugerem avaliação da função pulmonar com medidas do volume expirado máximo no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e capacidade vital (CV), além da medida da difusão do monóxido de carbono (DLCO), em pacientes com AR antes do início do MTX. Pacientes com DLCO < 70% do previsto deveriam submeter-se à tomografia computadorizada (TC) de alta resolução. Confirmado o acometimento pulmonar pela doença de base, o MTX deveria ser evitado e outras DMCDs, utilizadas.<sup>16</sup>

O acometimento pulmonar crônico pelo MTX ainda é controverso na literatura. Dois estudos publicados no mesmo ano descreveram resultados opostos após 2 anos de acompanhamento.<sup>17,18</sup>

Outros efeitos colaterais do MTX descritos são: aumento do risco de linfoma associado à infecção pelo Epstein-Barr, nodulose acelerada e sintomas inespecíficos como cefaleia, tontura, alterações de humor e da memória. Além disso, a droga é considerada teratogênica e abortiva e pode causar oligospermia em homens, mas não altera a função ovariana.

Parte dos efeitos colaterais do MTX está diretamente relacionada com sua atividade antifolato e efeitos citotóxicos, especialmente em tecidos com alto *turnover* celular (medula óssea e trato gastrointestinal) que têm alto requerimento de purinas, timidina e metionina. A adição de ácido fólico ao esquema terapêutico traz melhora na tolerância em 50% a 70% dos casos. Indica-se a dose de 5 mg a 10 mg/semana de ácido fólico, 24 a 48 horas após o uso do MTX.<sup>3</sup> O ácido folínico (Leucovorin®), também eficaz, é mais dispendioso e sem vantagem sobre o ácido fólico, o qual diminui ainda os níveis de homocisteína. Nível sérico aumentado de homocisteína é fator de risco para as doenças cardiovasculares que frequentemente acometem os doentes reumatóides.

O uso do MTX é contraindicado a pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina [ClCr] < 30 mL/min), hepatopatias, etilismo, contagem de leucócitos globais < 3.000/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>, mielodisplasia, doença linfoproliferativa diagnosticada nos últimos 5 anos e mulheres em idade fértil que não estejam utilizando método contraceptivo regularmente (Tabela 44.2).<sup>2,3</sup>

O uso do MTX nas doses recomendadas mostra boa tolerância e ótimo efeito terapêutico, não só pela rapidez de ação, mas, também, pelo efeito sustentado durante anos. Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outras DMCDs no tratamento da AR, demonstrando boa eficácia no controle da doença. Seu efeito em outras doenças reumáticas é menos estudado, mas parece ser benéfico em diversas outras enfermidades, como AIJ, lúpus cutâneo e sistêmico, vasculites, esclerose sistêmica e dermatopolimiosite.



**TABELA 44.2** Contraindicação dos medicamentos e uso na gravidez e lactação<sup>29</sup>

Medicamentos	Contraindicação*	Gravidez**	Lactação
Metotrexato	DRC (ClCr < 30 mL/min) Hepatopatia, etilismo Discrasias sanguíneas Doenças linfoproliferativas (últimos 5 anos) <b>Cuidado:</b> ascite/derrame pleural, história prévia de úlcera péptica	X	Não
Leflunomida	DRC (moderada/grave) Insuficiência hepática <b>Cuidado:</b> mielodisplasia, DRC	X	Não
<b>Antimaláricos:</b> Difosfato de cloroquina Hidroxicloroquina	Alteração de campo visual e retina <b>Cuidado:</b> deficiência de G6PD, insuficiência hepática, etilismo, drogas hepatotóxicas, porfiria, psoríase	C***	Sim
Sulfassalazina	Porfiria Sensibilidade a sulfas e salicilatos <b>Cuidado:</b> alergia, asma, deficiência de G6PD, insuficiência hepática e DRC	B (suplementação de ácido fólico)	Sim
Sais de ouro (aurotioglicose ou aurotiomalato de sódio)	LES Uso de IECA <b>Cuidado:</b> ICC, AVE	C	Sim
Ciclofosfamida	Obstrução do trato urinário Mielossupressão grave <b>Cuidado:</b> DRC e insuficiência hepática	D	Não
Azatioprina	<b>Cuidado:</b> DRC e insuficiência hepática, deficiência de TPMT ou uso de inibidores da XO	D***	Não
Micofenolato mofetil	<b>Cuidado:</b> Doenças do TGI com risco de ulceração e sangramento	D	Não
<b>Inibidores da calcineurina:</b> Ciclosporina Tacrolimo	Malignidade HAS descontrolada ClCr < 60 mL/min	C	Não há consenso (risco-benefício)
Clorambucil	Hipersensibilidade a outros agentes alquilantes <b>Cuidado:</b> insuficiência hepática	D	Não
Talidomida	Mulher em idade fértil sem contracepção definitiva <b>Cuidado:</b> doação de sangue após > 1 mês sem uso da droga	X	Não
Dapsona	<b>Cuidado:</b> deficiência de G6PD e metemoglobina redutase	C	Não
Minociclina	Hipersensibilidade a tetraciclina <b>Cuidado:</b> ClCr < 80 mL/min, insuficiência hepática e hepatites B e C aguda	D	Não
D-penicilamina	DRC Discrasia sanguínea associada à penicilamina	D	Não

\*Todas as drogas são contraindicadas em caso de hipersensibilidade à droga ou componentes da fórmula; todos os imunossupressores, devido ao aumento do risco de infecção e potencial de neoplasia, devem ser prescritos com cautela em situação de infecção e diagnóstico de neoplasia, considerando-se o risco-benefício.

\*\*A = estudos controlados em humanos não evidenciam risco; B = ausência de evidência de riscos nos estudos existentes; C = risco não pode ser descartado; D = evidência positiva de risco; X = contraindicado.

\*\*\*Evidências acumuladas sugerem que as drogas são seguras durante a gravidez, apesar da existência de controvérsias.

DRC: doença renal crônica; ClCr: clearance de creatinina; LES: lúpus eritematoso sistêmico; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVE: acidente vascular encefálico; TPMT: tiopurinametiltransferase; XO: xantina-oxidase; TGI: trato gastrointestinal; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

## LEFLUNOMIDA

A leflunomida é um derivado isoxazólico que exerce importante efeito imunomodulador, com atividade antiproliferativa e anti-inflamatória, utilizado primariamente em pacientes com AR. A leflunomida tem sido estudada no tratamento de indivíduos com artrite psoriásica, vasculite granulomatosa associada ao ANCA, dermatomiosite, esclerose sistêmica, AIJ e sarcoidose.<sup>19,20</sup>

Após absorção oral, a leflunomida é rapidamente metabolizada na parede gastrointestinal e no fígado, sendo convertida em seu metabólito ativo A77 1726, designado como metabólito M1. O A77 1726 se liga com alta afinidade às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Após administração de doses diárias de 20 mg, a concentração plasmática de leflunomida se estabiliza em aproximadamente 7 semanas. A droga possui



meia-vida de cerca de 2 semanas, com importante recirculação entero-hepática.<sup>21</sup>

Aproximadamente 50% da dose oral administrada são eliminados como metabólito A77 1726 nas fezes. Este metabólito possui alta afinidade pelo carvão ativado e pela colestiramina, utilizada em situações clínicas em que se faz necessária a diminuição rápida dos níveis séricos da leflunomida.<sup>22</sup> O restante da droga é eliminado na urina na forma de glucoronídeos, derivados da leflunomida e derivados do ácido oxanílico, metabólito do A77 1726.

O principal mecanismo de ação do M1 é inibição reversível da di-hidro-orato desidrogenase (DHODH), enzima necessária na síntese de pirimidinas. A inibição da DHODH é necessária à replicação de linfócitos T autoimunes, impedindo a passagem das células da fase G1 para a fase S, na qual ocorre a replicação do DNA. A DHODH parece exercer ação também na replicação de linfócitos B e na síntese de imunoglobulinas. A leflunomida inibe também a ação da tirosina quinase, a expressão do gene, a ativação do fator nuclear transcricional  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a expressão da IL-1 e da metaloproteinase (MMP-1, a quimiotaxia de neutrófilos – diminuindo o recrutamento de células inflamatórias para sinóvia – e, por fim, diminui a expressão das moléculas de adesão intercelulares e vasculares (ICAM-1 e VCAM-1).<sup>21,22</sup>

A dose recomendada de leflunomida é de 20 mg/dia VO, podendo ser utilizada dose de 20 mg em dias alternados (Tabela 44.1). Esquema de dose de ataque de 100 mg por 3 dias não é mais recomendado devido à alta frequência de efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais e cefaleia, e à maior descontinuidade da droga.<sup>21</sup>

Seus principais efeitos colaterais são os gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, dispepsia e úlceras orais. A diarreia, que acomete até 17% dos pacientes, é geralmente leve, com duração aproximada de 3 meses. Outros efeitos colaterais comumente descritos são alopecia (10%), erupção cutânea (10%), hipertensão arterial (10%) e perda de peso (7%). A elevação das transaminases hepáticas é descrita em 2,2% a 19% dos pacientes, sendo mais frequente quando a leflunomida é usada em associação ao MTX, enquanto hepatotoxicidade grave é rara, descrita em 0,02% dos indivíduos.<sup>20</sup> A monitorização das transaminases deve ser realizada a cada 4 a 12 semanas; elevação 2 a 3 vezes acima do valor de referência indica diminuição ou suspensão da droga e monitorização semanal (Tabela 44.3).<sup>21</sup>

Sintomas sugestivos de neuropatia periférica estão associados aos achados de neuropatia axonal distal, sensitiva e sensitivomotora em estudos neurofisiológicos. A suspensão da leflunomida até 30 dias após o início dos sintomas parece estar associada à resolução dos mesmos.<sup>22</sup>

Doença pulmonar intersticial tem sido descrita em pacientes em uso de leflunomida. A apresentação clínica pode ser de pneumonite aguda ou deterioração progressiva da função pulmonar. A pneumonite aguda tem como causa reação idiossincrásica à droga, representando pneumonite por hipersensibilidade indistinguível da pneumonite associada ao uso do MTX. Ocorre precocemente após início da droga, geralmente nas primeiras 20 semanas de uso, com mortalidade de até 16%.<sup>20</sup> São fatores de risco para pneumonite por leflunomida: presença de

doença pulmonar intersticial prévia, uso de dose de ataque, história de tabagismo e baixo peso.

A leflunomida é contraindicada a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando método contraceptivo, grávidas e durante a amamentação. A droga deve ser suspensa pelo menos 2 anos antes de uma possível gravidez e não altera creatinina, sendo contraindicada na insuficiência renal moderada e grave e devendo ser utilizada com cautela em indivíduos com insuficiência renal leve. Ademais, está contraindicada a pacientes com insuficiência hepática.<sup>3,22</sup>

Em caso de intercorrências a leflunomida pode ser eliminada mais rapidamente com a utilização de colestiramina na dose de 8 g 3 vezes ao dia por 11 dias. A avaliação do nível sérico do metabólito ativo (A77 1726) pode ser realizada antes das tentativas de engravidar, e deverá estar abaixo de 0,02 mg/L. Homens que estejam tomando leflunomida e queiram se tornar pais também devem interromper o seu uso.<sup>21</sup>

A eficácia da leflunomida vem sendo demonstrada em vários estudos duplos-cegos. Os pacientes apresentam melhora da atividade da doença e da qualidade de vida e diminuição da progressão radiográfica.<sup>3</sup> Pode ser utilizada em associação com outras DMCDs sintéticas e biológicas. O tratamento combinado de MTX e leflunomida mostra eficácia superior à monoterapia com qualquer uma das drogas. No entanto, dados recentes indicam a maior possibilidade de hepatotoxicidade com esta combinação.<sup>23</sup>

## ANTIMALÁRICOS

A quinina foi isolada no século XIX e usada com êxito na lesão cutânea do lúpus eritematoso. Posteriormente, esforços foram desenvolvidos para sintetizar novos produtos menos tóxicos e que pudessem ser usados não só no lúpus eritematoso, mas também em outras doenças reumáticas. Os derivados 4-aminoquinolínicos – o difosfato de cloroquina (DFC) e a hidroxicloroquina (HCQ) – são os compostos utilizados para esse fim. A quinacrina, outro antimalárico ocasionalmente utilizado para tratamento do lúpus discoide, contém em sua estrutura a cloroquina.

Atualmente os antimaláricos são utilizados no tratamento de diversas doenças reumáticas, principalmente lúpus discoide, LES, síndrome de Sjögren e AR. Devido aos efeitos de diminuição de atividade da doença e do número de recidivas, além de melhora do prognóstico<sup>24</sup> e redução da mortalidade,<sup>25</sup> os antimaláricos apresentam indicação ampla, devendo ser prescritos a todos os pacientes, exceto àqueles que apresentarem contraindicação ao seu uso. Em virtude de sua eficácia limitada, possuem indicação restrita a pacientes com artrite inicial, atividade leve e baixo potencial erosivo.<sup>3</sup>

Os antimaláricos são bem absorvidos pelo tubo digestivo e eliminados pelos rins e, em menor proporção, pelas fezes. Cerca de 40% são metabolizados no fígado. As concentrações teciduais são mais elevadas nas áreas pigmentadas (ricas em melanina), fígado, baço e leucócitos; depois, no sistema nervoso, tecido gorduroso e, finalmente, nos ossos, tendões e músculos. A HCQ pode levar a aumento do nível sérico de digoxina e da biodisponibilidade de betabloqueadores.

Vários mecanismos de ação são descritos e incluem estabilização de membranas lisossomais, inibição de enzimas



**TABELA 44.3** Medicamentos, efeitos colaterais e monitoração

Medicamentos	Efeitos colaterais	Monitoração
Metotrexato	Mielossupressão (anemia, neutropenia) Alterações GI, mucosite Hepatotoxicidade Doença pulmonar intersticial	Hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas
Leflunomida	Alterações GI, diarreia Exantema cutâneo Hepatotoxicidade Neuropatia periférica Doença pulmonar intersticial Hipertensão arterial sistêmica	Hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas
Antimaláricos	Alterações GI Erupção cutânea, alterações de pigmentação da pele e cabelo Miopatia Cefaleia, tontura Alterações oculares	Exame oftalmológico inicial e anual após 5 anos de uso ( <i>ver texto</i> ) Hemograma e enzimas hepáticas
Sulfassalazina	Alterações GI Erupção cutânea Elevação e enzimas hepáticas Mielossupressão	Hemograma, enzimas hepáticas a cada 8-12 semanas
Sais de ouro	Mielotoxicidade (trombocitopenia) Úlceras orais Reações cutâneas Nefropatia Doença pulmonar intersticial	Hemograma, enzimas hepáticas e sumário de urina mensalmente
Ciclofosfamida	Alopecia Mielossupressão Alterações GI Infertilidade Cistite hemorrágica	Hemograma, enzimas hepáticas e sumário de urina a cada 2-4 semanas
Azatioprina	Alterações GI Hepatotoxicidade Mielossupressão	Hemograma e enzimas hepáticas a cada 4-8 semanas
Micofenolato mofetil	Mielossupressão Pancreatite Alterações GI	Hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4 semanas
Inibidores da calcineurina	Náuseas, diarreia Hipertricose, hiperplasia gengival Hipertensão arterial sistêmica Insuficiência renal Hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hiperglicemia	Pressão arterial e creatinina a cada 2-4 semanas
Clorambucil	Mielossupressão Alterações GI Infertilidade	Hemograma a cada 2-4 semanas
Talidomida	Teratogenicidade Polineuropatia periférica Sonolência	Hemograma e TSH a cada 2-3 meses Considerar eletroneuromiografia semestral
Dapsona	Anemia hemolítica, metemoglobinemia Erupções cutâneas Alterações GI	Hemograma com reticulócitos ( <i>ver texto</i> ) Enzimas hepáticas e creatinina a cada 12 semanas
Minociclina	Alterações GI Hiperpigmentação cutânea Disfunção vestibular Pancreatite e hepatite	Hemograma a cada 12 semanas
D-penicilamina	Alteração do paladar Erupções cutâneas Mielossupressão Proteinúria, glomerulonefrite Indução de doença autoimune	Hemograma e sumário de urina a cada 2-4 semanas

GI: gastrointestinal; TSH: hormônio tireoestimulante.



lisossômicas, inibição da quimiotaxia e fagocitose de polimorfonucleares, interferência na liberação de prostaglandinas, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF, inibição da interação antígeno-anticorpo e formação de imunocomplexos, entre outros.

As doses recomendadas para pacientes adultos são de 3-4mg/kg/dia – dose máxima de 250 mg/dia – para o DFC e 6 mg/kg/dia – máximo de 400 mg/dia – para a HCQ. Resposta terapêutica é esperada após um período de 8 a 12 semanas de tratamento (Tabela 44.1).

Os antimaláricos são considerados fármacos seguros, mas os seus efeitos colaterais podem aparecer em fase mais precoce ou mais tardia durante o tratamento. Numa fase inicial pode ocorrer erupção cutânea com aspectos diversos: morbiliforme, maculopapular, urticariforme ou liquenoide. Alterações da pigmentação da pele e do cabelo também são observadas (despigmentação), e pacientes com psoríase podem apresentar exacerbação das lesões cutâneas (Tabela 44.3).

Os efeitos colaterais mais tardios incluem pigmentação cinza-violácea na face anterior das pernas ou mais difusamente, o que reflete o acúmulo do antimalárico na pele. Esses medicamentos podem ainda promover uma fotossensibilização ou mesmo fotoproteção da pele, haja vista o efeito benéfico no lúpus cutâneo. Neuromiototoxicidade é rara, manifestando-se como fraqueza muscular proximal.

As complicações oculares dos antimaláricos, embora infrequentes nas doses habituais, podem evoluir de forma sintomática – visão turva, dificuldade na leitura, pontos cegos na visão central, escotoma paracentral – ou assintomática. Três tipos de alteração ocular podem ocorrer: a) defeitos de acomodação, que aparecem com doses mais elevadas e são reversíveis; b) depósitos corneanos, também reversíveis; c) retinopatia cloroquinica, que pode causar redução ou perda definitiva da visão é a complicação mais temida. Avaliação oftalmológica periódica deve ser realizada, seguindo-se as diretrizes da Academia Americana de Oftalmologia (Tabela 44.4): a) avaliação inicial, no primeiro ano de uso, em todos os pacientes, com o objetivo de identificar

lesões preexistentes que podem dificultar avaliações posteriores; b) avaliação anual após o 5º ano de uso em pacientes sem fatores de risco para retinopatia por cloroquina; c) avaliação anual desde o início para pacientes com fatores de risco para retinopatia (disfunção renal ou hepática, idosos, presença de retinopatia ou maculopatia prévias, dose acumulada > 1.000 g para HCQ e 460 g para DFC ou dose diária > 400 mg – 6,5mg/kg/dia – para HCQ e > 250 mg – 3 mg/kg/dia – para DFC).<sup>26</sup> O campo visual e o eletrorretinograma geralmente detectam as alterações iniciais. A fundoscopia identifica lesões tardias, indicando falha na triagem e no seguimento dos pacientes.

Não é possível descartar o risco de teratogenicidade da HCQ e do DFC durante a gravidez. No entanto, evidências acumuladas têm sugerido que os antimaláricos, especialmente a HCQ, na escolha para uso por gestantes, são seguros durante a gestação e lactação se respeitadas as doses terapêuticas máximas.<sup>27-29</sup>

Considerando-se as DMCDs, os antimaláricos – menos tóxicos e menos onerosos – continuam a ser prescritos, embora revelem modesta eficácia terapêutica em determinadas situações. Podem ser utilizados isoladamente, mas, geralmente, são combinados com baixas doses de corticosteroides e/ou outras DMCDs, como o MTX e a sulfassalazina (SSZ).<sup>3</sup>

## SULFASSALAZINA

A SSZ foi produzida pelo professor Nanna Svartz, em 1938, tendo sido inicialmente utilizada para tratamento da AR, acreditando-se na possível etiologia infecciosa desta doença. Atualmente ainda é indicada para tratamento de AR,<sup>3</sup> AIJ,<sup>8</sup> artrite psoriásica<sup>30</sup> e artrites periféricas das espondiloartrites.<sup>31</sup> Em combinação com a HCQ e o MTX constitui o tratamento combinado triplice indicado para pacientes com AR e atividade moderada a grave.<sup>2</sup>

Como no caso de outras DMCDs, os mecanismos de ação da SSZ não são bem conhecidos e parecem exercer efeitos imunomodulatórios, como inibição da produção de prostaglandinas, de funções neutrofílicas e linfocitárias e da quimiotaxia.<sup>3</sup>

**TABELA 44.4** Recomendações para controle oftalmológico em pacientes em uso de antimaláricos

Frequência	
Exame no primeiro ano de uso	
Exame anual após 5 anos de uso	
Exame anual desde o início se fatores de risco para toxicidade ocular (ver texto)	
Procedimentos recomendados	
Exame de fundo de olho	
Campo visual automatizado	
Quando disponíveis	Eletrorretinograma multifocal, autofluorescência de fundo, tomografia de coerência óptica de domínio espectral
Não recomendados para triagem	
Tela de Amsler	Usado como teste adjuvante
Visão em cores	Usado como teste adjuvante
Eleto-oculograma	Sensibilidade questionável
Eletrorretinograma de campo total	Importante para avaliação de toxicidade estabelecida
Fotografia do fundo	Recomendado para documentação, especialmente no exame inicial, não é sensível para triagem



Após a ingestão oral a maior parte da droga (90%) atinge o cólon, onde sofre cisão pela ação da flora bacteriana, liberando dois metabólitos: sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico. A sulfapiridina é absorvida e provavelmente responsável pela ação anti-inflamatória nas doenças reumáticas.<sup>32</sup> O ácido 5-aminossalicílico é eliminado nas fezes e parece ser importante no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Os 10% restantes da droga são absorvidos na forma intacta e eliminados pelos rins.

A dose média utilizada é de 2 g/dia (4 comprimidos de 500 mg), podendo chegar ao máximo de 3 g/dia. Inicia-se com 500 mg, aumentando-se 500 mg na dose diária a cada semana, com o intuito de diminuir a ocorrência de efeitos colaterais e a suspensão da droga pela presença de náuseas (Tabela 44.1).<sup>33</sup> O efeito terapêutico é esperado após 1 a 3 meses de uso.

A toxicidade é relativamente baixa, no entanto cerca de 50% dos pacientes abandonam o tratamento após 6 meses por ineficácia ou intolerância. Os efeitos colaterais mais frequentes são os gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor abdominal). Toxicidade hepática é rara, e os efeitos gástricos são amenizados por preparações de desintegração entérica. Erupção cutânea aparece em 3% dos pacientes, em média, e há casos de azoospermia reversível e pneumonia por hipersensibilidade. Leucopenia reversível tem sido descrita. Um controle hematológico deve ser feito mensalmente nos primeiros 3 meses e, depois, trimestralmente. A simples redução da dose pode ser suficiente para controlar a maioria dos efeitos colaterais (Tabela 44.3).

A SSZ está contraindicada a pacientes com histórico de hipersensibilidade a sulfas e salicilatos e a indivíduos com porfiria.

## SAIS DE OURO

Os sais de ouro são os medicamentos de ação lenta mais antigos em uso na medicina, introduzidos na prática clínica por Jacques Forestier, na década de 1920, para tratamento de pacientes com AR. Eles são capazes de reduzir os sintomas constitucionais e articulares e retardar a progressão radiográfica em pacientes com AR.<sup>3</sup>

O modo de ação dos sais de ouro não é bem definido. *In vitro*, o ouro interfere na atividade dos fagócitos, é estabilizador da membrana lisossomal, atua sobre a atividade enzimática dos lisossomos, tendo ação anti-inflamatória inespecífica, e inibe a síntese das prostaglandinas. Na sinóvia, parece diminuir o número de monócitos e macrófagos e a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-6 e o TNF- $\alpha$ .

As apresentações parenterais, de aplicação IM, cujos compostos são aurotiomalato de sódio e aurotioglicose, circulam ligadas à albumina e são eliminadas principalmente pelos rins.

A administração do ouro injetável é feita com 10 mg IM na primeira aplicação, que servem como teste para possíveis reações idiossincrásicas. Se bem tolerada, faz-se na semana seguinte uma aplicação de 25 mg e, a seguir, 50 mg semanalmente, que parece ser a dose habitual. Uma vez atingido o controle clínico, é possível reduzir a dose dos sais de ouro aumentando-se o intervalo entre as aplicações até para uma injeção a cada 6 semanas. A dose cumulativa não deve ultrapassar 3 g (Tabela 44.1).<sup>3</sup>

Os efeitos colaterais são comuns e frequentemente levam à suspensão da droga. Os mais frequentes são as dermatites (eritema e prurido) e estomatites. A nefropatia com proteinúria é descrita em 3% a 4% dos pacientes, podendo apresentar-se

como síndrome nefrótica. A anemia aplásica e a trombocitopenia podem ser graves e tendem a ocorrer nos primeiros 6 meses de tratamento. Outras complicações mais raras já descritas são neuropatia periférica, hepatotoxicidade, pancreatite, enterocolite, paralisia de nervos cranianos e crisíase (pigmentação acinzentada da pele em áreas expostas ao sol) (Tabela 44.3).

A monitorização clinicolaboratorial de pacientes em uso de sais de ouro deve incluir hemograma, enzimas hepáticas e urinalise regularmente (Tabela 44.3).

Com o surgimento de outras DMCDs com melhor perfil de segurança, o ouro é usado excepcionalmente no tratamento dos pacientes reumatoides. Ainda é recomendado para pacientes com contraindicação ao uso do MTX e sem fatores de pior prognóstico.<sup>1</sup> Devido à dificuldade da aquisição em nosso meio, os sais de ouro são pouco utilizados no Brasil.

## IMUNOSSUPRESSORES

A busca por fármacos que interrompessem o processo patológico em doenças autoimunes levou ao uso de algumas substâncias com esse perfil farmacológico. As drogas citotóxicas atuam no sistema imune promovendo a imunossupressão e interferindo na multiplicação celular e na biossíntese.

A ação deste grupo de medicamentos é inespecífica, ocorrendo de modo não seletivo, proporcionando uma diminuição global da atividade imunológica. Desta forma, a imunodeficiência é efeito colateral comum a todos esses medicamentos, com aumento do risco de infecção e diminuição da imunovigilância tumoral, por isso deve-se fazer criteriosa avaliação dos riscos e benefícios antes de empregá-los.

## CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é uma droga alquilante, análoga da mostarda nitrogenada, sendo um dos mais potentes imunossupressores conhecidos. Os alquilantes são substâncias químicas capazes de substituir radicais alquila em outras moléculas, alterando consequentemente suas funções. Isso acontece com moléculas de ácidos nucleicos e proteínas. Quando o DNA de uma célula sofre a ação dos alquilantes, sua duplicação fica bloqueada, o que acaba levando à morte celular.

Contrariamente às drogas citadas anteriormente, a ciclofosfamida é pouco usada na AR devido ao seu considerável potencial tóxico e à baixa eficácia no controle da atividade articular em comparação com outras DMCDs.<sup>34</sup> O uso da ciclofosfamida em pacientes com AR se restringe atualmente ao tratamento de manifestações extra-articulares, em especial vasculite cutânea, neuropatia periférica associada à vasculite, manifestações oculares graves e doença pulmonar intersticial.<sup>35</sup> A ciclofosfamida é largamente utilizada no tratamento de pacientes com manifestações graves devidas ao LES e a vasculites sistêmicas.<sup>36</sup> Além disso, outras indicações importantes do uso da ciclofosfamida são o acometimento pulmonar e a vasculite associada a esclerose sistêmica e dermatomiosite.<sup>37,38</sup>

A ciclofosfamida é uma droga citotóxica para células em replicação e, também, em repouso. Seus efeitos incluem a redução do número de linfócitos T e B com diminuição da proliferação linfocitária. Além disso, tem especial capacidade de inibir a produção



de anticorpos e suprimir a resposta imune celular. Pode ser administrada VO ou EV, resultando em concentrações plasmáticas semelhantes. Ela é rapidamente metabolizada no fígado de sua forma inativa a vários metabólitos inativos e ativos, via citocromo P450. A mostarda fosforamida é o seu principal metabólito ativo. O alopurinol inibe as enzimas lisossomais hepáticas, aumentando os níveis dos metabólitos da ciclofosfamida.

A meia-vida plasmática da ciclofosfamida é de 2 a 8 horas, com pico atingido em aproximadamente 1 hora após administração oral. A eliminação da ciclofosfamida e de seus metabólitos ocorre, principalmente, por via renal. A maioria dos metabólitos encontrados na urina é inativa, no entanto tanto a mostarda fosforamida quanto a acroleína, responsável pela toxicidade urológica, são detectadas na urina. A hemodiálise remove até 70% da droga e pacientes com doença renal crônica devem ter a dose ajustada.<sup>36</sup>

A administração é feita de duas maneiras: VO, na dose de 1,5 a 2 mg/kg/dia, ou em forma de pulsos mensais intravenosos de 0,5 a 1 g/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (Tabela 44.1). Pode ser preparada em 150 mL de soro glicosado a 5% ou em soro fisiológico (NaCl a 0,9%) e administrada em 30 a 60 minutos. Com o objetivo de diminuir os efeitos tóxicos da acroleína na bexiga devem-se estimular a ingestão adequada de líquidos e o esvaziamento frequente da bexiga durante o uso da medicação. A ciclofosfamida oral deve ser administrada em uma única tomada associada à hidratação oral abundante. Náuseas e vômitos são frequentes e requerem o uso de antieméticos. A pulsoterapia com metilprednisolona é muitas vezes empregada simultaneamente na dose de 1 g/dia por 3 a 5 dias consecutivos.

As limitações do uso decorrem de efeitos colaterais como náusea, vômitos, alopecia, alterações hematológicas, esterilidade, cistite hemorrágica, oncogênese e, raramente, fibrose pulmonar, complicações estas que podem ser minimizadas com esquemas terapêuticos adequados e vigilância constante (Tabela 44.3).<sup>36</sup>

Embora a ciclofosfamida exerça mielossupressão, atingindo todas as linhagens de células, a neutropenia é o efeito hematológico mais importante. Após uso endovenoso em pulso, o nadir da contagem de leucócitos ocorre por volta do 8º ao 14º dia e a recuperação é completa aproximadamente no 21º dia pós-administração do medicamento.<sup>39</sup> Tem efeito cumulativo na medula óssea e a leucopenia pode aparecer em fase mais tardia do tratamento, daí a necessidade de exames hematológicos regulares, na monitoração dos pacientes, para os reajustes necessários das dosagens, de acordo com a tolerância. A contagem de plaquetas geralmente não é alterada com o uso em pulso. Alguns pacientes, após administração prolongada, desenvolvem hipogamaglobulinemia, que, associada à neutropenia, torna-os particularmente suscetíveis a infecções.

A cistite hemorrágica é complicação séria provocada pela concentração da ciclofosfamida e seus metabólitos na urina, principalmente a acroleína, que são irritantes locais. Há casos de fibrose vesical, hemorragia persistente e câncer de bexiga. Associa-se principalmente à administração oral diária da ciclofosfamida, sendo muito menos frequente com a administração parenteral, em pulsos. A coadministração com 2-mercaptoetanolsulfonato (Mesna) endovenosa parece diminuir a toxicidade vesical.<sup>40</sup>

Há risco, ainda, de esterilidade por inibição gonadal, por interferência no epitélio germinativo, e este risco é maior com o

aumento da idade. Nos homens, ocorrem oligospermia e azoospermia e, nas mulheres, oligomenorreia ou amenorreia. Em estudo realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), entre 163 mulheres com média (desvio padrão [DP]) de idade de 38,6 (11,2) anos, 70 (42,8%) apresentavam menopausa, das quais 30 (42,9%) preenchiam critérios para menopausa precoce. O uso de ciclofosfamida foi fator de risco independente para o aparecimento de insuficiência ovariana (*dados não publicados*). Estudos recentes têm demonstrado que o uso de leuprolida, substância estimuladora da liberação de hormônio luteinizante, pode proteger a função ovariana de mulheres em uso de ciclofosfamida,<sup>41,42</sup> considerada teratogênica e mutagênica.

Por último, a ciclofosfamida predispõe o indivíduo a doenças malignas, particularmente linfomas e leucemias. A imunovigilância alterada facilitaria a oncogênese e as infecções.

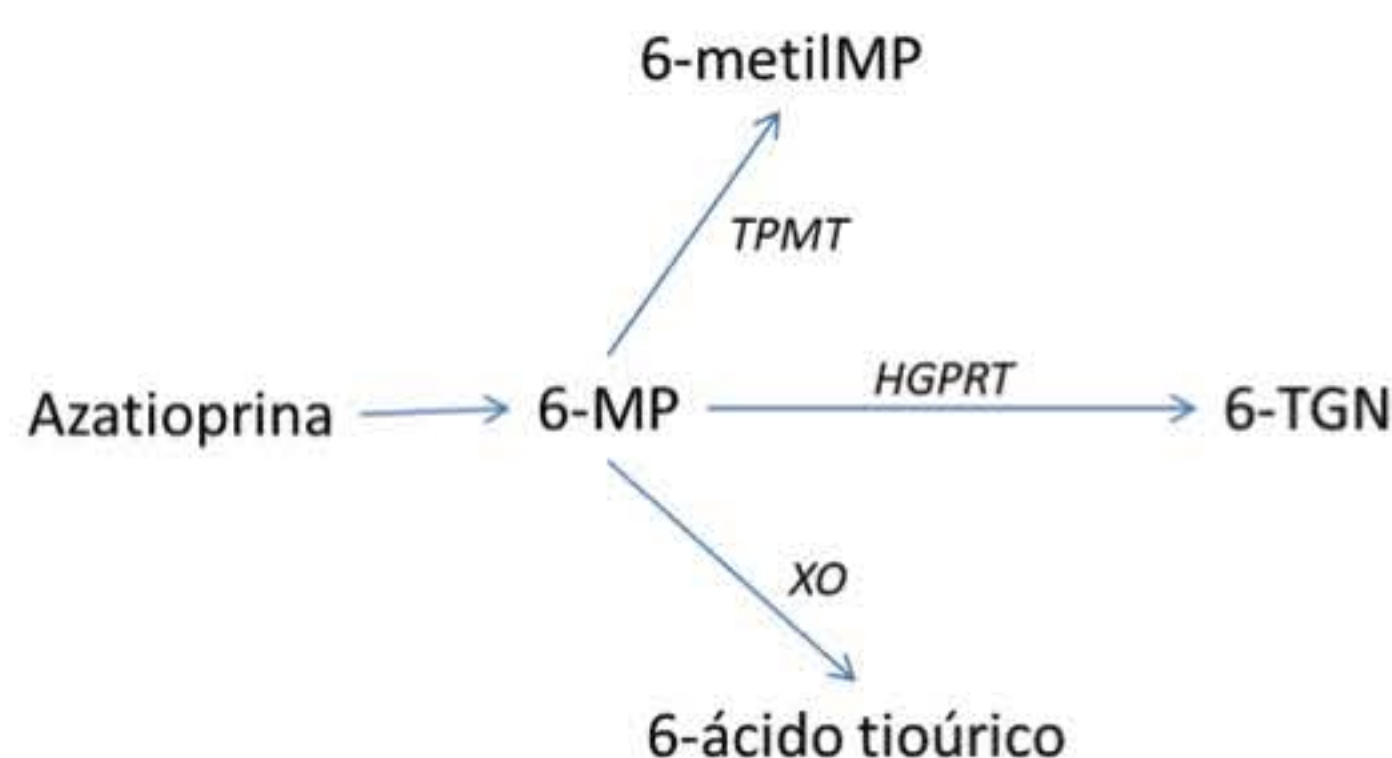
## AZATIOPRINA

A azatioprina é um antimetabólito (antagonista purínico) imunossupressor usado há muito tempo contra a rejeição de transplantes de órgãos, sobretudo o rim. É uma pró-droga metabolizada no fígado, onde é produzida a forma ativa, 6-mercaptopurina (6-MP).

Ela é utilizada em muitas doenças autoimunes como medicamento primário ou como poupador de corticosteroides. Atualmente possui utilidade restrita em pacientes com AR, visto ser menos eficaz que o MTX.<sup>43,44</sup> É bem indicada para indivíduos com LES, doença de Behçet, dermatomiosite, polimiosite e vasculites sistêmicas, especialmente em esquemas de manutenção após indução com ciclofosfamida ou outro imunossupressor.<sup>36</sup>

A azatioprina atua bloqueando a biossíntese de adenina e guanina, e seus efeitos são mais nítidos nas células em divisão rápida, que requerem a síntese de ácidos nucleicos para a multiplicação. Tem efeitos significativos nos linfócitos T e B e nas células *natural-killer*, inibe a produção de anticorpos e possui potente ação anti-inflamatória.

Após administração oral, na dose de 1 a 3 mg/kg/dia, é rapidamente metabolizada a 6-MP, em seguida convertido a metabólitos inativos pelas enzimas tiopurinametiltransferase (TPMT) e xantina-oxidase (XO), ou metabólitos ativos pela hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (Figura 44.1). A eliminação dos metabólitos ocorre por via renal.



**FIGURA 44.1** Metabolismo da azatioprina.

6-MP: 6-mercaptopurina; 6-metilMP: 6-metilmercaptopurina; 6-TGN: 6-tioguaninas nucleotídeos; TPMT: tiopurina metiltransferase; HGPRT: hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase.



A variação na atividade da TPMT é responsável, em grande parte, pela variabilidade encontrada na eficácia e toxicidade da azatioprina.<sup>45,46</sup> As atividades intermediária e baixa da TPMT, encontrada em até 11% e 0,3% da população, respectivamente, associam-se à maior frequência de efeitos colaterais graves, incluindo mielossupressão.<sup>45-48</sup> O bloqueio da XO pelo alopurinol pode associar-se a aumento significativo do efeito tóxico da azatioprina. Em caso de administração simultânea, a dose de azatioprina deve ser diminuída e o paciente, cuidadosamente monitorizado.<sup>49</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns são os gastrointestinais, incluindo náuseas e diarreia. Outros efeitos colaterais relatados incluem pancreatite, hepatite colestática e estomatites. Parece haver aumento do risco de infecções virais e de malignidade, especialmente doenças linfoproliferativas.<sup>36</sup> A azatioprina é também tóxica para a medula óssea, podendo levar a leucopenia, trombocitopenia e anemia (Tabela 44.3).

### MICOFENOLATO MOFETIL

O micofenolato mofetil (MMF), inicialmente indicado para prevenção de rejeição em pacientes pós-transplante renal, vem sendo utilizado com frequência cada vez maior no tratamento de indivíduos com LES,<sup>50</sup> especialmente naqueles com nefrite lúpica. É utilizado também em pacientes com manifestações mucocutâneas, hematológicas e extrarrenais, como artrite. Apesar de número pequeno de estudos, parece ter papel promissor no tratamento de pacientes com vasculite sistêmica associada ao ANCA.<sup>51,52</sup>

É um antimetabólito purínico, assim como a azatioprina, derivado do fungo *Penicillium stoloniferum*. Após administração oral é rapidamente convertido em ácido micofenólico (MPA), seu composto ativo. O MPA interfere na síntese de novo das purinas por inibição da inosina monofosfato desidrogenase, especialmente a isoforma tipo 2 expressa em linfócitos ativados.<sup>50</sup> Desta maneira, inibe preferencialmente a ativação e a proliferação de linfócitos ativados altamente dependentes da síntese de novo das purinas. Esta ação direcionada difere o MMF da azatioprina, associada mais frequentemente a mielotoxicidade e depleção de neutrófilos e plaquetas.<sup>51</sup> Outros efeitos terapêuticos do MMF parecem envolver atividade antifibrótica e anti-proliferativa em células como fibroblastos, células dendríticas e células musculares lisas das paredes vasculares. Além disso, estimula a apoptose de linfócitos T ativados e inibe a expressão de moléculas de adesão.<sup>50,53</sup>

O MPA, que circula fortemente ligado às proteínas plasmáticas, é metabolizado no fígado a glucuronídeo do ácido micofenólico (MPAG), composto metabolicamente inativo, posteriormente excretado na urina. Aproximadamente 10% do MPAG são transformados novamente em MPA ativo por circulação entero-hepática. A variação individual no metabolismo e na conversão do MPA em MPAG, e vice-versa, determina em grande parte a variabilidade das concentrações de MPA nos indivíduos e, conseqüentemente, seus efeitos terapêuticos e tóxicos.<sup>36,50</sup>

A dose terapêutica do MMF varia entre 2 g/dia e 3 g/dia em 2 tomadas (Tabela 44.1). As doses devem ser ajustadas em pacientes com hipoalbuminemia (devido à ligação do MPA às proteínas plasmáticas) e naqueles com insuficiência renal (devido à

diminuição da excreção do MPAG com aumento da formação do MPA via circulação entero-hepática).<sup>50</sup> Os principais efeitos colaterais são os gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal (Tabela 44.3). Menos frequentemente são relatados leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatite e aumento das enzimas hepáticas. É formalmente contraindicado na gravidez.

Dados publicados nos últimos 10 anos asseguram a utilidade do MMF no tratamento de indução e manutenção da nefrite lúpica, bem como no de manifestações extrarrenais destes indivíduos. Ao contrário da ciclofosfamida, não apresenta efeito deletério sobre a fertilidade, sendo opção atraente para o tratamento de mulheres que desejem preservar a capacidade fértil. O regime ótimo para indução e manutenção, a duração total do tratamento e a possível associação a outros imunossupressores são tópicos a serem investigados.

### INIBIDORES DA CALCINEURINA: CICLOSPORINA E TACROLIMO

Os inibidores da calcineurina são agentes utilizados extensamente em pacientes transplantados para controle da rejeição. Sob esse aspecto, tem provado sua eficácia ao longo dos anos, provocando verdadeira revolução no campo dos transplantes. Em reumatologia, os inibidores da calcineurina, em especial a ciclosporina, são utilizados para tratamento de pacientes com AR, doença de Behçet, especialmente com complicações oculares, dermatomiosite, vasculites associadas ao ANCA, esclerose sistêmica, artrite psoriásica e LES.<sup>3,36,54</sup> No tratamento da AR são considerados drogas de segunda linha, com comprovada eficácia no controle de sinais e sintomas inclusive de pacientes com doença grave e refratária, sendo utilizados em monoterapia ou associados ao MTX.<sup>3,55</sup> Seu uso é geralmente limitado pela toxicidade.

Apresentam ação imunomoduladora especialmente para linfócitos T. A ciclosporina e o tacrolimo inibem, de forma diferente, a calcineurina, resultando em diminuição da produção de IL-2 e outras citocinas como IL-3, IL-4, IL-17, TNF- $\alpha$  e o interferon gama (INF- $\gamma$ ). Além disso, parece possuir efeito antiangiogênico na sinóvia por inibição da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).<sup>55</sup>

A absorção da ciclosporina ocorre de forma errática, sendo significativamente mais estável na forma de microemulsão. É amplamente distribuída no organismo, incluindo tecido adiposo, fígado, pâncreas, pulmões, rins e adrenais, baço e linfonodos. No sangue, liga-se fortemente a proteínas plasmáticas, eritrócitos e lipoproteínas. O tacrolimo parece apresentar farmacocinética semelhante. A ciclosporina e o tacrolimo possuem meia-vida média de 8 e 35 horas, respectivamente. Ambos são metabolizados no fígado por subfamílias do citocromo P450 IIIA, especialmente CYP3A4, a diversos metabólitos diferentes.<sup>55</sup> Desta forma, fármacos que inibem ou ativam o CYP3A4 interferem na sua biodisponibilidade (Tabela 44.5). O uso concomitante de digoxina pode reduzir o *clearance* dessa droga, com risco de toxicidade. A eliminação ocorre principalmente pelas fezes e minimamente pela urina.<sup>36</sup>

A dose inicial recomendada da ciclosporina é de 2,5 mg/kg/dia em 2 tomadas diárias, podendo a mesma dose ser utilizada



**TABELA 44.5** Interação medicamentosa das drogas inibidoras da calcineurina

Drogas que aumentam a concentração dos inibidores da calcineurina (inibem o CYP3A4)	Drogas que diminuem a concentração dos inibidores da calcineurina (ativam o CYP3A4)
<b>Procinéticos:</b> metoclopramida, cisaprida	<b>Anticonvulsivantes:</b> fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
<b>Tuberculostático:</b> isoniazida	<b>Tuberculostático:</b> rifampicina
<b>Antibióticos:</b> ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, doxicilina, inibidores da protease	<b>Antibiótico:</b> nafcilina
<b>Miscelânea:</b> diclofenaco	<b>Miscelânea:</b> glicocorticoide
<b>Antifúngicos azóis:</b> cetoconazol, itraconazol	
<b>Bloqueadores do canal de cálcio:</b> diltiazem (somente ciclosporina), verapamil, nircadipina	

quando associada ao MTX. Na psoríase, doses < 2,5 mg/kg/dia podem ser eficazes. Os acréscimos nas doses são graduais: 25% de 15 em 15 dias ou mensalmente até um máximo de 5 mg/kg/dia (4 mg/kg/dia se ciclosporina microemulsão) (Tabela 44.3). Durante o tratamento, se houver aumento da creatinina basal > 30% ou hipertensão arterial sistêmica descontrolada, deve-se diminuir a dose da ciclosporina em 25%-50% e monitorizar a creatinina a cada duas semanas. Se, após 2 correções de dose, não houver diminuição da creatinina, deve-se suspendê-la. A pressão arterial geralmente é controlada com bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores, além da redução da dose da medicação.<sup>36</sup> A dose do tacrolimo preconizada em reumatologia varia de 3 a 5 mg/dia, tomada em dose única diária (Tabela 44.1).

Os efeitos colaterais mais observados são hipertensão arterial sistêmica, edema, alteração da função renal, hipertricose e hirsutismo, cefaleia, náuseas, diarreia, hiperplasia gengival, tremor e infecções (Tabela 44.3). Além desses, são relatados hipertrigliceridemia (mais comum com a ciclosporina), hiperuricemia e gota, hiperglicemia e diabetes *mellitus* (mais comuns com o tacrolimo), anemia e leucopenia. A redução da dose pode atenuar alguns desses efeitos. Lesão hepática, incluindo icterícia, hepatite e falência, já foi descrita, geralmente associada a outros fatores como infecções, outras drogas hepatotóxicas e comorbidades, além de doses mais altas de ciclosporina. Há um risco potencial de malignidade pelos efeitos imunossupressores da ciclosporina, que diminui a imunovigilância, o que permitiria a expansão das células malignas.

Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimo são contraindicados a pacientes com neoplasia, hipertensão arterial sistêmica descontrolada, disfunção renal (ClCr < 60 ml/min) e infecções. Pode-se usar com cautela em pacientes com hipertensão controlada e em idosos. Deve-se evitar o uso concomitante de drogas nefrotóxicas como os aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).<sup>36,56</sup>

## CLORAMBUCIL

É droga alquilante, com o mesmo mecanismo de ação de outras substâncias dessa classe, porém menos potente que a ciclofosfamida como imunossupressora.<sup>36</sup>

Apresenta boa biodisponibilidade após administração oral, sendo rapidamente metabolizada a mostarda do ácido

fenilacético, seu metabólito ativo, e outros metabólitos menos conhecidos.<sup>57</sup> Sua excreção é por via renal, sendo praticamente metabolizada e eliminada em 24 horas.

A administração se faz na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia VO (Tabela 44.1). A dose é ajustada monitorando-se as células sanguíneas, que são inibidas globalmente, com o objetivo de manter a contagem global de leucócitos entre 3.000 céls/mm<sup>3</sup> e 4.000 céls/mm<sup>3</sup> (Tabela 44.3).

Os efeitos colaterais mais comuns do clorambucil são mielossupressão, usualmente com plaquetopenia e granulocitopenia, e infertilidade masculina (azoospermia) e feminina (amenorreia). A azoospermia pode ser irreversível com dose acumulada > 400 mg de clorambucil, sendo a infertilidade masculina mais frequente que a feminina.<sup>58</sup> Com as drogas alquilantes, a possível oncogênese é sempre preocupante, com aumento da frequência de neoplasias hematológicas e cutâneas.

O clorambucil tem atualmente utilização restrita em reumatologia.

## OUTROS

### TALIDOMIDA

A talidomida é uma droga imunomoduladora, derivada do ácido glutâmico, com eficácia comprovada no tratamento das manifestações cutâneas da hanseníase, especialmente no eritema nodoso hansênico. Em reumatologia tem sido utilizada para tratamento de formas cutâneas do LES e úlceras orais associadas à doença de Behçet.<sup>59,60</sup>

Seu mecanismo de ação parece ser complexo e ainda não é completamente compreendido. Parece possuir importante atividade anti-inflamatória, inibindo a produção de diversas citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-12 e aumentando a produção de tantas outras como a IL-2, IL-10 e INF- $\gamma$ . Possui também atividade antiangiogênica e diminui a quimiotaxia de leucócitos, diminuindo a expressão de moléculas de adesão.<sup>61</sup>

Nos pacientes com lúpus e lesões cutâneas ativas, refratárias ao tratamento convencional, a talidomida, na dose de 50 a 200 mg/dia, mostra-se eficaz.<sup>62,63</sup> Seus principais efeitos colaterais são a teratogenicidade (focomelia, estenose duodenal, fístula esofágica, anormalidades de tubo neural, microftalmia, entre



outras) e a neuropatia periférica.<sup>64</sup> Análogos estruturais em desenvolvimento visam reduzir sua teratogenicidade e aumentar sua potência. Deve ser indicada apenas para indivíduos do sexo masculino, com a observação de que a talidomida já foi identificada no sêmen de indivíduos após administração oral, ou para mulheres sem nenhum risco de gravidez.<sup>65</sup> Com o objetivo de diminuir a ocorrência de neuropatia periférica irreversível deve-se orientar o paciente a relatar o aparecimento de sintomas parestésicos precocemente e realizar estudo eletrofisiológico regularmente.<sup>6</sup>

## DAPSONA

É uma sulfona sintética usada primariamente na hanseníase e na dermatite herpetiforme. Posteriormente mostrou ter ação positiva no tratamento das lesões cutâneas do LES, especialmente no lúpus bolhoso, na paniculite lúpica, no lúpus subagudo e, possivelmente, no lúpus discoide, além de nas vasculites.<sup>59,66,67</sup>

A dapsona é rapidamente absorvida após administração oral, atingindo a concentração sérica máxima em 2 a 8 horas, com meia-vida de eliminação em torno de 20 a 30 horas. Distribui-se por todos os tecidos, sendo mais retida na pele, nos músculos e, especialmente, no fígado e nos rins. É metabolizada no fígado por duas vias principais: a N-acetilação e a N-hidroxilação. A N-hidroxilação, mediada por enzimas do citocromo P450, leva à formação do metabólito hidroxilamina, responsável pela toxicidade hematológica.<sup>6</sup>

Seu mecanismo de ação nas doenças inflamatórias ainda não foi totalmente estabelecido. A dapsona é considerada mais eficaz nas doenças inflamatórias em que predomina infiltrado neutrofílico nos tecidos afetados, sugerindo possível atuação sobre os neutrófilos e citocinas. Um dos mecanismos de ação propostos é a inibição da quimiotaxia de neutrófilos pela inibição da produção de fatores quimiotáticos (principalmente IL-8) e do bloqueio da resposta dos neutrófilos a estes fatores. A dapsona também inibe de forma reversível a atividade da mieloperoxidase dos neutrófilos e diminui a ação das enzimas lisossômicas, reduzindo a produção de radicais superóxidos, elementos importantes na lesão tecidual.<sup>68</sup>

A dapsona é administrada na dose de 50 a 100 mg/dia (Tabela 44.1), e o fator limitante ao seu uso é sua toxicidade, destacando-se a hemólise e a metemoglobinemia, bastante frequentes. Estes efeitos colaterais ocorrem em decorrência do maior estresse oxidativo a que estão submetidas as hemácias pela presença dos metabólitos N-hidroxilados da dapsona. A oxidação das proteínas eritrocitárias leva às mudanças na estrutura das hemácias, que serão, então, removidas pelo baço (hemólise extravascular). Por outro lado, a oxidação do íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) a íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) leva à formação de metemoglobina, incapaz de carrear oxigênio aos tecidos. A repercussão da hemólise e da metemoglobinemia em cada indivíduo depende de diversos fatores, incluindo a concentração total de hemoglobina e a condição cardiopulmonar.<sup>68</sup> Deficiências de enzimas como a glicose-6-fosfato desidrogenase, a glutatona redutase e a metemoglobina redutase aumentam a chance desses efeitos colaterais. A dapsona possui ainda efeitos colaterais idiossincrásicos como agranulocitose, alterações neurológicas e síndrome de hipersensibilidade.<sup>68</sup>

A monitorização durante o tratamento com dapsona deve ser realizada incluindo hemograma completo e contagem de reticulócitos semanalmente no primeiro mês, depois a cada 15 dias nos 2 meses seguintes e, a partir daí, a cada 3 meses. O monitoramento das funções renal e hepática deverá ocorrer a cada 3 meses. O nível de metemoglobina deve ser pesquisado em caso de sintomas como dispneia, náuseas e taquicardia (Tabela 44.3).<sup>6</sup>

## MINOCICLINA

A descoberta de propriedades não antimicrobianas das tetraciclina e seus derivados, como ações anti-inflamatória, imunomodulatória e condroprotetora, levou à utilização destas drogas em pacientes com AR. As tetraciclina e seus derivados, em especial a minociclina, diminuem a atividade dos polimorfonucleares e dos linfócitos e inibem as metaloproteinases dos neutrófilos, macrófagos, osteoblastos, condrócitos e sinoviócitos. A atividade inibidora das metaloproteinases pode mediar a redução da reabsorção óssea.<sup>6</sup>

As tetraciclina são absorvidas no trato gastrointestinal, circulam ligadas a proteínas, são metabolizadas no fígado e eliminadas nas fezes e urina. A dose da minociclina é de 100 mg 2 vezes ao dia. A sua absorção é prejudicada pelo uso de antiácidos à base de alumínio, cálcio ou magnésio e ferro.<sup>69</sup> Além disso, diminuem a atividade da protrombina plasmática, devendo-se observar a necessidade de diminuição da dose de anticoagulantes orais, e reduzem a eficácia dos anticoncepcionais orais.<sup>70</sup> Esses fármacos atravessam a placenta e podem levar a alteração da formação óssea e da coloração dos dentes no feto. Já foram relatados casos de desenvolvimento de lúpus-símile em pacientes usuários crônicos de minociclina. Provas de função hepática e hemograma devem ser feitos mensalmente.

Sua utilização no tratamento de indivíduos com AR restringe-se a pacientes com doença de curta duração, sem fatores de mau prognóstico e com atividade leve.<sup>2</sup>

## D-PENICILAMINA

Subproduto do metabolismo da penicilina, a penicilamina foi utilizada no tratamento da AR por mais de 40 anos como DMCD. No entanto, devido à disponibilidade de drogas mais eficazes e menos tóxicas, não faz parte do arsenal terapêutico preconizado pelas principais diretrizes, internacionais e nacional, para o tratamento desta enfermidade.<sup>1-3</sup> Possui indicação questionável, ainda em debate, no tratamento das manifestações cutâneas da esclerose sistêmica.<sup>71,72</sup>

É bem absorvida após ingestão oral e se liga à albumina, sendo eliminada na urina e também nas fezes. A absorção pode ser prejudicada pela ingestão simultânea de íons metálicos como ferro, alimentos e antiácidos. Após a absorção é oxidada, levando à formação de diversos dissulfetos, posteriormente eliminados na urina.<sup>6</sup>

A D-penicilamina é capaz de inibir as funções linfocitárias após 1 hora de incubação em doses terapêuticas, e o cobre é um cofator indispensável a essa ação. A inibição é dirigida seletivamente sobre o linfócito T auxiliar. Pela sua ação na interação entre o linfócito T-helper e o linfócito B, diminui a produção de anticorpos sem ação direta sobre o linfócito B.<sup>73</sup> Juntamente



com o cobre, a D-penicilamina inibe a proliferação, diminuindo assim a formação do *pannus* na AR e também a produção do colágeno, razão pela qual é utilizada na esclerodermia.

A dose inicial deve ser de 125 mg/dia a 250 mg/dia, aumentando-se a cada 4 semanas até atingir a dose de 500 mg/dia, quando o efeito terapêutico se inicia. Muitos pacientes só respondem a doses maiores, de 750 mg/dia a 1.000 mg/dia, mas os efeitos colaterais também aumentam consideravelmente com a progressão da dose.

Os efeitos colaterais mais frequentes são gastrointestinais, principalmente náuseas e alteração do paladar, e erupções cutâneas e prurido. Os efeitos tóxicos mais graves se relacionam com os rins, toxicidade hematológica e indução de doenças autoimunes.<sup>6</sup>

Proteinúria deve ser sempre pesquisada e, se for significativa (0,5 g ou mais em 24 horas), impõe a retirada do medicamento, pois pode evoluir para síndrome nefrótica por glomerulite secundária à deposição de imunocomplexos. Leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer, e, sob esse aspecto, doses menores são mais seguras. Agranulocitose pode persistir por várias semanas e exige acompanhamento atento. A D-penicilamina pode induzir síndromes autoimunes como LES, síndrome de Goodpasture, polimiosite, miastenia grave, síndrome de Sjögren e pênfigo. Suspende-se de imediato a droga diante de qualquer desses quadros.<sup>6</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):964-75.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(6):762-84.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(2):135-74.
- Lukas C, Combe B, Ravaud P, Sibilia J, Landewé R, van der Heijde D. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the Étude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and followup of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum*. 2011; 63(7):1804-11.
- O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10):1823-6.
- Thabet MM, Huizinga WJ. Dapsone, penicillamine, thalidomide, bucillamine and tetracyclines. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 540-2.
- Johnsen AK, Weinblatt ME. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 509-17.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Management of juvenile idiopathic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 1017-27.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):465-82.
- Kremer J. Roward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1370-82.
- Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1985; 12(Suppl 12):35-9.
- Salliot C, van der Heijde DMFM. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1100-4.
- Visser K, van der Heijde DMFM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:1023-31.
- Ito S, Nakazono K, Murasawa A et al. Development of fulminant hepatitis b (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:339-42.
- Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Recent advances. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12:346-53.
- Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43:143-7.
- Dawson JK, Desmond J, Graham DR. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology*. 2002; 41: 262-7.
- Khadadah ME, Jayakrishnan B, Al Gorair S et al. Effect of methotrexate on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Rheumatol Int*. 2002; 22:204-7.
- Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port*. 2006; 31:215-24.
- Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: Leflunomide in rheumatoid arthritis: Strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:282-7.
- Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide. An appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*. 2009; 32(12):1123-34.
- Keystone E, Haraoui B. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 519-27.
- Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: What is new in 2011? *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:288-92.
- Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008; 17(4):281-8.
- Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(9):1168-72.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118:415-22.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease: review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2005; 4:111-5.
- Østensen M, Khamashta MH, Lockshin MD et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:209-25.
- Levy RA. O Uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 45(3):124-33.



30. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:4-12.
31. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:896-904.
32. McConkey B, Amos R, Durham S et al. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1980; 280:442.
33. van Gaalen FA, Allaart C. Parenteral gold, antimalarials and sulfasalazine. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 505-7.
34. Gaffney K, Scott DG. Azathioprine na cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998; 37:824-36.
35. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(3):360-6.
36. Furst DE, Markalanda E, Clements PJ. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2011. p. 529-38.
37. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: Management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28:979-1001.
38. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3962-70.
39. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrler JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs*. 1991; 42(5):781-95.
40. Ehlrich RM, Freedman A, Goldsobel AB, Stiehm ER. The use of sodium 2-mercaptoethane sulfonate to prevent cyclophosphamide cystitis. *J Urol*. 1984; 131:960-2.
41. Cigni A, Faedda R, Atzeni MM et al. Hormonal strategies for fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide to treat glomerulonephritis: A nonrandomized trial and review of the literature. *Amer J Kidney Disease*. 2008; 52:887-96.
42. Somers EC, Marder W, Christman GM et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2761-7.
43. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB et al. Influence of MTX and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1991; 114:999-1004.
44. Wilkens RF, Urowitz MB, Stablein DM et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:849-56.
45. Corominas H, Domenech M, Laiz A et al. Is thiopurine methyltransferase genetic polymorphism a major factor for withdrawal of azathioprine in RA patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42:40-5.
46. Escousse A, Mousson C, Santana L et al. Azathioprine-induced pancytopenias in homozygous thiopurine methyltransferase-deficient renal transplant recipients: A family study. *Transplant Proc*. 1995; 27:1739-42.
47. Black AJ, McLeod HL, Capell HA et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med*. 1998; 129:716-8.
48. Stolk JN, Boerbooms AM, De Abreau RA et al. Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1858-66.
49. Gearry RB, Day AS, Barclay ML et al. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(4):653-5.
50. Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(5):454-8.
51. Morath C, Schwenger V, Beimler L et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant*. 2006; 20(Suppl 17):25-9.
52. Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs*. 2008; 68(6):747-70.
53. Rich EN, Brown KK. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Sep; 18(5):447-54.
54. Hahn B H, McMahon M A, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Car Res*. 2012; 64(6):797-808.
55. Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and Tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:238-45.
56. Ptodronski RJ, Veukataramaman R, Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokin*. 1986; 22: 107-32.
57. Loos U, Mush E, Malek M, Riedel E. Comparative pharmacokinetics of chlorambucil and prednimustine after oral administration. *Oncology*. 1991; 48:334-42.
58. Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood*. 1981; 58:849-51.
59. Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13(4):300-7.
60. Gul A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. *Drugs*. 2007; 67(14):2013-22.
61. Maruotti N, Cantatore FP, Ribatti D. Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculitis. *Reumatismo*. 2006; 58(3):187-90.
62. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus: A 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005; 14:434-9.
63. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(4):196-207.
64. Melling KM. The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med*. 1962; 267:1184-92.
65. Teo SK, Harden JL, Burke AB et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29:1355-7.
66. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, Saraux A. Epidemiology, imaging and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2008; 75(3):267-72.
67. Lin P, Liang G. Behçet disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(6):282-6.
68. Sago J, Hall III R P. Dapsone. *Dermatologic Therapy*. 2002; 15:340-51.
69. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. *Biopharmaceut Drug Dispos*. 1997; 18:459-63.
70. Helms SE, Bredle DL, Zajic J et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:705-10.
71. Medsger Jr. TA, Lucas M, Wildy KS, Baker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol*. 2001; 30:192-4.
72. Furst D E, Clements P J. D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30:189-91.
73. Lewins EG, Cripps AW, Clancy RL, Major GA. Penicillamine-induced immunosuppression: In vitro studies of inhibition of immunoglobulin synthesis. *J Rheumatol*. 1982; 9:677-84.



# Medicamentos imunobiológicos

Renê D. R. de Oliveira  
Paulo Louzada-Júnior

## INTRODUÇÃO

Estamos em um período de transição – ou será que os constantes avanços na imunologia molecular tornar-se-ão uma nova fase a guiar-nos por décadas? –, com crescente entendimento das doenças autoimunes. Conceitos têm mudado dia a dia, em especial com relação aos eventos pré-clínicos, à progressão paralela entre fisiopatologia e manifestações clínicas e ao que pretendemos com relação aos pacientes e à prática da reumatologia – quando começaremos a intervir, o que pretendemos com as intervenções e para quem conseguiremos o pretendido? O surgimento de novas terapias é impulsionado por essas questões, as quais são resolvidas ou reformuladas pelos impactos das primeiras. A terapia imunobiológica é um representante ativo de todo esse processo em transformação, o qual pode realmente representar uma evolução. Por estar em transformação, traz consigo muito mais perguntas que respostas e é dessa forma que este capítulo deve ser visto, com poucos conhecimentos definitivos e vários convites a questionamentos.

Medicamentos biológicos são aqueles obtidos por meio de processos biológicos, ou seja, produzidos a partir de células (procariontes ou eucariontes) mantidas vivas e multiplicadas em culturas, nas quais foi introduzido material genético específico (engenharia genética). A chave para a produção desses medicamentos reside na escolha de um ou mais genes que serão inseridos no genoma celular em posição específica, levando à produção de grandes quantidades da proteína desejada.<sup>1,2</sup>

Medicamentos imunobiológicos são aqueles obtidos a partir de seres vivos e cujo mecanismo de ação envolve principalmente efeitos sobre componentes do sistema imune – células (na maioria das vezes moléculas da membrana celular) ou citocinas (livres ou ligadas a membranas). São moléculas de grande peso molecular, podendo ser imunoglobulinas (Igs), receptores acoplados a porções de Igs ou proteínas ligantes de receptores. No caso das Igs, a molécula final ativa nem sempre é completamente humana, sendo na maioria das vezes um híbrido humano-murino.<sup>1,2</sup>

Esse é o conceito surgido na década de 1990, quando as técnicas de biologia celular e molecular permitiram produzir e expandir clones e controlar a maquinaria celular para produção de proteínas. Embora não tenham recebido tal designação, diversos medicamentos anteriores a essas técnicas poderiam ser chamados de biológicos, como alguns hormônios de origem animal e as Igs utilizadas em soroterapia para envenenamentos ou doenças infecciosas, estas últimas em uso há aproximadamente 100 anos. Sob esse mesmo ponto de vista, a imunologia clínica foi uma das primeiras a lançar mão de uma medicação biológica, as Igs, ainda na década de 1950, para tratamento das imunodeficiências humorais e, posteriormente, a partir da década de 1980, das doenças autoimunes.<sup>1,2</sup>

## CLASSIFICAÇÃO DOS IMUNOBIOLÓGICOS

Os imunobiológicos podem ser classificados de acordo com a estrutura molecular e com a origem do DNA recombinado.<sup>1,2</sup>

### ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpo monoclonal é aquele derivado de um único clone de células B maduras, sendo, por esse motivo, da classe IgG e apresentando altas afinidade e especificidade pelo antígeno. Os antígenos podem ser citocinas, receptores ou outras proteínas de superfície celular. Essa classe de imunobiológicos é a maior em número de representantes, sendo estes classificados de acordo com a natureza híbrida da molécula final:

- **Quiméricos:** as porções Fab dessas moléculas têm origem murina, sendo o restante de origem humana; recebem o sufixo “ximabe” em seus nomes.
- **Humanizados:** moléculas de origem humana, exceto por algumas sequências de aminoácidos de origem murina nas porções Fab, as quais representam os sítios de ligação com o antígeno; recebem o sufixo “zumabe”.



- **Humanos:** moléculas completamente humanas; recebem o sufixo “umabe”.

## PROTEÍNAS FUSIONADAS

A maioria consiste em um fragmento Fc de uma IgG e sua “dobradilha” ao qual são ligadas proteínas de interesse – receptores de citocinas ou proteínas de ligação a moléculas de superfície celular. Recebem o sufixo “cepte”.

## ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

São proteínas humanas antagonistas naturais de receptores obtidas por engenharia genética e produzidas com mínimas modificações estruturais, a maior parte destas com o intuito de aumentar a estabilidade e possibilitar a formulação para uso clínico. Não têm terminação específica. A mais conhecida é chamada anakinra, um antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1).

Além disso, os imunobiológicos podem ser classificados pelo mecanismo de ação, ou seja, de acordo com a citocina ou a célula à qual se direcionam. Para a prática clínica essa é a classificação de maior utilidade (consideraremos as medicações já em uso e aquelas que tenham pelo menos estudo fase II com resultados publicados).

## BLOQUEADORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL

Após ser produzido, o fator de necrose tumoral (TNF) é liberado da célula (solúvel) ou ancorado na membrana plasmática (transmembrana) em diversos tipos celulares, não apenas em células do sistema imune. Seus receptores 1 e 2, respectivamente p55 e p75, são encontrados na membrana celular de uma variedade ainda maior de células. O reconhecimento do papel do excesso de TNF na sinóvia dos pacientes com artrite reumatoide (AR) foi fator decisivo para a tentativa de especificamente bloqueá-lo como opção terapêutica. Posteriormente, com os avanços no entendimento da fisiopatologia de outras doenças autoimunes, foi reconhecido que muitas delas compartilham dos efeitos do excesso de TNF. Assim, atualmente os bloqueadores do TNF, também chamados de anti-TNF, são utilizados igualmente para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais, espondiloartrites, psoríase e artrite idiopática juvenil. Disponíveis desde o final da década de 1990, já foram ou são utilizados por centenas de milhares de pacientes em todo o mundo com as mais diversas doenças reumáticas. Esses dois fatos contribuem para serem medicações bastante conhecidas com relação a interações medicamentosas e eventos adversos. Os membros dessa classe são: infliximabe, etanercepte, adalimumame, golimumabe e certolizumabe.<sup>3</sup>

## BLOQUEADORES DA INTERLEUCINA-1

A IL-1, primeiramente descrita muitas décadas atrás, é atualmente reconhecida como membro de uma superfamília de 11 moléculas. Células apresentadoras de antígenos e fibroblastos são as principais fontes dessas citocinas. Dois membros da família são os que mais nos interessam – IL-1 $\beta$  e IL-1*Ra* (*Ra*, do inglês, antagonista do receptor), o primeiro por ser uma das

citocinas envolvidas na patogênese da AR e da artrite idiopática juvenil e o segundo por ser um antagonista natural do receptor de IL-1 (esse receptor tem 3 ligantes, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1*Ra*). O fundamento lógico acerca do desenvolvimento de um bloqueador da IL-1 é semelhante àquele para os bloqueadores do TNF, pois a IL-1 $\beta$ , assim como a IL-6 (que será abordada adiante), é encontrada em elevados níveis no soro, no líquido sinovial e na sinóvia de pacientes com AR. Também chamados de anti-IL-1, seu primeiro representante, o anakinra, é contemporâneo dos primeiros anti-TNFs. Não teve boa aceitação em diversos países por algumas razões, entre elas: posologia menos favorável, com aplicação subcutânea diária, e eficácia intuitivamente menor que a dos anti-TNFs, o que foi posteriormente observado em comparações indiretas (ou seja, a partir de diferentes estudos com cada droga, nos quais nem o desenho, nem o desfecho focaram a comparação entre biológicos). Os outros membros da classe são: rilonacepte e canakinumabe.<sup>4</sup>

## TERAPIA ANTICÉLULA B

Os autoanticorpos desempenham importante papel na lesão tecidual em diversas doenças reumáticas autoimunes, destacadamente em AR, lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS) e vasculites. Assim, eliminar os linfócitos B maduros produtores dos autoanticorpos pareceu uma boa possibilidade terapêutica, o que foi confirmado nos primeiros estudos, novamente em pacientes com AR. A terapia anticélula B consiste em anticorpos monoclonais contra marcadores de superfície de linfócitos B. Os principais alvos dessa classe são as moléculas 20 e 22 do *cluster of differentiation* (CD20 e CD22). Acredita-se que alguns mecanismos estejam envolvidos na depleção dos linfócitos B: citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e indução de apoptose. Os anticorpos monoclonais anti-CD20 são: rituximabe, ocrelizumabe e ofatumumabe; o epratuzumabe é o único anti-CD22 na reumatologia até o momento.<sup>3</sup>

## BLOQUEADOR DA COESTIMULAÇÃO DE CÉLULA T

A maturação dos linfócitos T e o consequente surgimento de imunidade específica dependem primeiramente do reconhecimento, por parte do receptor de célula T, do peptídeo apresentado na molécula de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Uma vez reconhecido o peptídeo, um segundo sinal é essencial para desencadear os mecanismos que levarão à maturação, sem os quais a resposta imune será insuficiente e menos específica. Esse processo, chamado de coestimulação, pode ser desempenhado por alguns diferentes pares de moléculas que, estando algumas nas células apresentadoras de antígenos e outras nos linfócitos T, podem se formar e iniciar o processo. A mais estudada até o momento é a coestimulação por CD28 ligado a CD80 ou CD86. Por questões de homeostase, as células T apresentam um mecanismo próprio de controle negativo da coestimulação, que começa a ocorrer quando o CD28 encontra o CD80/86, passando a produzir quantidades crescentes da molécula de membrana CTLA-4, um ligante de CD80/86. Com base nesse mecanismo fisiológico, moléculas



fusionadas de CTLA-4 e Fc de IgG1 foram criadas, sendo o abatacepte o representante da classe na reumatologia. Essa terapia é chamada de bloqueadora (alguns autores preferem o termo “moduladora”) da coestimulação de célula T.<sup>4</sup>

### BLOQUEADORES DA INTERLEUCINA-6

A IL-6 é produzida principalmente por linfócitos, monócitos, fibroblastos, osteoblastos e células endoteliais e age por ligação ao seu receptor, IL-6R, nas formas livre ou ligado à membrana plasmática. A presença do IL-6R na maioria dos tecidos é responsável pela adjetivação “pleiotrópica” dada à IL-6, referindo-se aos efeitos sistêmicos desta, a principal responsável pela elevação sérica das proteínas de fase aguda, pelas leucocitose e anemia de doença crônica e pela astenia nos pacientes com doenças autoimunes. Tem sido por muitos considerada uma citocina central na lesão articular, justificando o desenvolvimento de moléculas que bloqueiam seu efeito para tratamento das doenças autoimunes. A terapia anti-IL-6 é representada por tocilizumabe, sirukumabe e sarilumabe.<sup>5</sup>

### ANTIRRECEPTOR ATIVADOR DO FATOR NUCLEAR KB LIGANTE

Presente como molécula de superfície em osteoblastos ou por estes secretado, o receptor ativador do fator nuclear kB ligante (RANK-L) tem como uma de suas funções a ligação com RANK, molécula presente nos precursores dos osteoclastos e que, quando ligada, é responsável pela diferenciação destes, levando ao surgimento das células multinucleadas maduras e bastante eficientes para a reabsorção da matriz óssea. Com base nesse conhecimento, foi desenvolvido o primeiro biológico para o tratamento da osteoporose. Se levarmos em conta que os osteoclastos são derivados de precursores medulares do sistema imune, podemos também chamá-los de imunobiológicos, justificando sua inclusão neste capítulo. O denosumabe é o representante desta classe, sendo um anticorpo monoclonal humano contra o RANK-L.<sup>6,7</sup>

### ANTI-SIMULADOR DO LINFÓCITO B

O antissimulador do linfócito B (BLyS), também conhecido como fator ativador do linfócito B (BAFF), é uma citocina da família do TNF produzida principalmente por células apresentadoras de antígeno, com duas formas possíveis – transmembrana e solúvel. Liga-se a 3 receptores específicos nos linfócitos B, sendo importante para diferenciação, sobrevivência, proliferação e indução destas células por células T, além de promover a mudança de classe das Igs. Acredita-se que elevados níveis de BLyS estejam envolvidos na quebra da tolerância imunológica ao contribuírem para a sobrevivência de células B autorreativas destinadas à apoptose, tendo sido detectados em soros de indivíduos com AR, LES e SS. O primeiro representante desta classe é o belimumabe, um anticorpo monoclonal humano contra a forma solúvel do BLyS.<sup>6,7</sup>

### ANTI-INTERLEUCINA-12/23

As ILs 12 e 23 compartilham uma subunidade, chamada p40, e são produzidas por macrófagos e células dendríticas. A IL-12

tem a função de estimular a produção de IFN- $\gamma$  por células *natural killer* (NK) e linfócitos T, além de promover a citotoxicidade mediada por células e a resposta *T helper-1* (Th1). A IL-23 é considerada importante citocina para a manutenção e proliferação de células Th17, levando estas à produção de IL-6 e IL-17, além de estimular macrófagos a produzirem IL-1, IL-6 e TNF. A presença de respostas Th1 e Th17 é parte da fisiopatologia da psoríase, doença na qual o bloqueio dessas duas citocinas foi testado pela primeira vez. A droga em questão é chamada uestequinumabe, um anticorpo monoclonal humano contra a subunidade p 40.<sup>6,7</sup>

### ANTI-INTERLEUCINA-17

Produzida por linfócitos que passaram a ser chamados de Th17, a IL-17 é parte de uma importante família de citocinas com efeitos pró-inflamatórios, levando à produção de diversas outras citocinas e quimocinas, especialmente TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e CCL-2. A IL-17 $\alpha$  é a mais estudada e muitas vezes é a ela que se referem os textos quando tratam de IL-17. A IL-17a tem papel fisiopatológico reconhecido na AR, na psoríase e nas espondiloartrites. O bloqueador de IL-17 $\alpha$  em estudo é o sekuquinumabe, um anticorpo monoclonal humano.<sup>6,7</sup>

### ANTIFATOR ESTIMULANTE DE COLÔNIA DE GRANULÓCITOS E MACRÓFAGOS

Os macrófagos representam grande número das células infiltradas na sinóvia reumatoide, sendo responsáveis pela produção de grande parte das citocinas e outros compostos com atividade inflamatória. O antifator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) tem importante papel na ativação e na sobrevivência de macrófagos e neutrófilos sinoviais e foi encontrado em níveis elevados no soro e no líquido sinovial de pacientes com AR. Assim, é coerente testar o bloqueio dessa citocina como potencial terapia. O mavrilimumabe é um anticorpo monoclonal humano contra a subunidade alfa do receptor do GM-CSF.<sup>6,7</sup>

### QUEM DEVE RECEBER TERAPIA IMUNOBiolÓGICA?

Não há apenas uma resposta para essa pergunta, nem a mais correta, mas sim a melhor para o conhecimento acumulado até o momento. As indicações para tratamento com imunobiológicos mudam constantemente e as diversas sociedades de reumatologia mundo afora têm as suas indicações norteadas por conhecimentos científicos e adaptadas às realidades socioeconômicas de cada região. Procuramos nos basear nos textos de consensos brasileiros e, para condições onde estes não existem, usamos os internacionais.

### ARTRITE REUMATOIDE

Embora alguns consensos internacionais o digam, o Consenso Brasileiro para Tratamento da AR, de 2012, diz que os imunobiológicos não devem ser usados como parte da primeira terapia para a doença. Após a falha do primeiro tratamento com uma



droga não biológica modificadora do curso da doença (DMDC não biológica) – o qual, se não houver contraindicação relevante, deve conter o metotrexato (MTX) –, em casos de pior prognóstico e rápida progressão radiográfica, de deformidades e de perdas funcionais, a terapia imunobiológica pode ser associada. Do contrário, deve-se associar terapia imunobiológica somente após a falha do segundo curso de tratamento com DMDCs não biológicas. Outro ponto importante e de alguma discussão atualmente é sobre o termo “associar”, pois o consenso brasileiro não considera o uso de imunobiológico como monoterapia. Compartilhemos dessa opinião por alguns pontos: a maioria dos estudos mostra que a eficácia da terapia imunobiológica sem associação com DMDC não biológica não foi superior à eficácia do MTX; a sinergia com o efeito do MTX (ou outra DMDC) parece fundamental para o sucesso da terapia imunobiológica; o uso concomitante de DMDC não biológico reduz o potencial imunogênico do imunobiológico, um dos pontos-chave quando há perda de eficácia. Uma ressalva vem ganhando força principalmente porque há estudos recentes mostrando eficácia semelhante ou superior da monoterapia com tocilizumabe quando em comparação com a monoterapia com MTX ou outras DMDCs. Para um restrito número de pacientes que não possam tomar qualquer DMDC essa pode ser uma boa opção.<sup>8,9</sup>

Os bloqueadores do TNF são as medicações preferidas como primeira terapia imunobiológica, não havendo superioridade de qualquer um deles com relação à eficácia, tempo de ação e melhora de funcionalidade e qualidade de vida. Há alguma discussão sobre o fato de a incidência de eventos adversos infecciosos ser menor com o uso do etanercepte, o que será apresentado em sessão posterior. Quando há falha da primeira terapia imunobiológica, a segunda pode conter outro bloqueador do TNF ou qualquer uma das outras 3 medicações já aprovadas para tratamento da AR – rituximabe, abatacepte ou tocilizumabe. Nos estudos clínicos com rituximabe os melhores resultados ocorreram nos indivíduos com positividade de fator reumatoide e/ou anticorpos antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCPs).<sup>8,9</sup>

Quando a segunda terapia falha, segue-se o mesmo raciocínio, exceto pelo fato de que os bloqueadores do TNF devem ser preteridos caso um deles tenha feito parte dessa terapia também. Consideramos um período mínimo de 4 meses de uso de qualquer dessas terapias antes de se avaliar a eficácia e considerar a troca, tendo em mente, principalmente, para os bloqueadores do TNF e o abatacepte, que a resposta clínica pode surgir dentro de 6 meses. Caso um bloqueador do TNF seja precocemente descontinuado por evento adverso – por exemplo, por reação alérgica ou reação no local de infusão –, sem possibilidade de avaliar eficácia, esta tentativa não deverá ser contada como falha na tomada de decisão descrita anteriormente.<sup>8,9</sup>

## ESPONDILIOARTRITES

O uso de imunobiológicos nas espondiloartrites foi algo natural após o seu relativo sucesso em AR, sendo os bloqueadores do TNF (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe) as opções aprovadas até o momento – o certolizumabe se encontra em fase de estudos clínicos.<sup>10</sup>

O tratamento medicamentoso de primeira linha para todos os acometimentos musculoesqueléticos é feito com anti-inflamatórios

não esteroidais (AINEs), habitualmente 2 ciclos com diferentes drogas, nas dosagens preconizadas mais elevadas que as condições clínicas do paciente permitam, cada ciclo por pelo menos 2 semanas (um período máximo de 12 semanas é adequado). A partir daí, se o acometimento for apenas articular ou periarticular sem entesite, devem ser iniciados tratamentos com DMDCs não biológicas (apenas a sulfassalazina, caso se trate de espondiloartrite (EA), por um período de 3 a 6 meses. Caso haja falha, ou estejam acometidos o esqueleto axial e/ou as ênteses, deve ser iniciada a terapia bloqueadora do TNF. Não é obrigatório o uso concomitante de DMDC não biológica, qualquer que seja a manifestação da espondiloartrite. O tempo mínimo para avaliar a eficácia terapêutica é de 3 meses, valendo também a ressalva de que em alguns casos a resposta virá em até 6 meses. As avaliações de resposta, sempre que possível, devem ser guiadas por ferramentas clínicas e exames laboratoriais adequados. No caso de falha, um ou mais ciclos de tratamento com bloqueadores do TNF devem ser tentados. Mais uma vez, não há superioridade de qualquer dos bloqueadores aprovados até o momento, exceto para algumas manifestações extra-articulares específicas, como as intestinais, para as quais o etanercepte não é indicado. O etanercepte pode ser menos eficaz do que os outros bloqueadores do TNF no tratamento das uveítes, mas isso ainda não é consensual.<sup>10</sup>

Outro ponto que merece discussão é com relação ao estágio da doença axial quando da indicação do tratamento. É sabido que o benefício é maior quanto mais precocemente iniciado o bloqueio do TNF, mas este pode ser indicado em qualquer fase da doença, devendo-se considerar aspectos como dor de ritmo inflamatório, rigidez (dos movimentos que ainda existirem), fadiga e elevação de provas de atividade inflamatória quando da indicação da terapia a indivíduo com doença avançada.<sup>10</sup>

## ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Pelo fato de o termo artrite idiopática juvenil (AIJ) englobar um grande número de entidades clínicas, cada uma com suas peculiaridades de tratamento, foge ao nosso objetivo descrever os tratamentos (normalmente consistindo em corticosteroides intra-articulares ou, sistemicamente, AINEs e DMDCs) a serem instituídos antes do uso da terapia imunobiológica. Apresentaremos as opções disponíveis para quando essas terapias falharem.<sup>11</sup>

O número de estudos em AIJ é bastante reduzido quando em comparação com os de AR e EAs. Dispomos de dados de algumas aprovações internacionais para uso de imunobiológicos até o momento. Três bloqueadores do TNF – infliximabe, etanercepte e adalimumabe – são indicados para as formas oligoarticulares estendidas, poliarticulares soronegativa e soropositiva, artrite relacionada com entesite e artrite psoriásica. Alguns grupos preferem o etanercepte como primeiro bloqueador do TNF a ser usado na AIJ. Um período mínimo de 4 meses de uso é indicado antes de se avaliar a eficácia. O uso concomitante de DMDCs não biológicas não é obrigatório, mas é preferido pela maioria. Na falha do bloqueador do TNF, outro pode ser indicado, ou pode-se fazer uso do abatacepte, quando das formas poliarticulares.<sup>11</sup>

Nos casos de AIJ na forma sistêmica, os primeiros imunobiológicos a serem considerados são tocilizumabe e anakinra



(não disponível no Brasil), podendo já ser usados na falha dos corticosteroides. O tocilizumabe parece ser excelente indicação para AIJ sistêmica, com respostas de escore do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) pediátricos 70 superior a 70% e cessação da febre em 85% dos casos. Se a manifestação clínica de um indivíduo com AIJ sistêmica for somente articular, os bloqueadores do TNF podem servir também como primeira terapia imunobiológica.<sup>11</sup>

Embora consensos e opiniões de expertos tragam o infliximabe como opção para AIJ, a indústria responsável pelo medicamento não endossa essa indicação por não ter apresentado eficácia em estudo clínico controlado. No estudo, a idade mínima para uso foi de 4 anos. As idades mínimas para uso dos demais, no Brasil, são: 2 anos para tocilizumabe, 4 anos para etanercepte, 6 anos para abatacepte e 13 anos para adalimumabe.<sup>11</sup>

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O belimumabe foi comemorado por ser um novo tratamento para o LES em mais de 5 décadas. Por se tratar de doença com múltiplas manifestações nos mais diversos sistemas, tem sido difícil definir exatamente qual paciente deve receber a medicação.

Os estudos com a medicação basearam-se em indivíduos sem acometimentos renal e de sistema nervoso central (SNC), em que as medicações em uso (incluindo corticosteroides, antimaláricos, azatioprina, metotrexato e micofenolato) foram mantidas e o belimumabe foi adicionado e comparado com o placebo. A melhora no índice de atividade mórbida do lúpus eritematoso sistêmico (SLEDAI)  $\geq 4$  foi a principal medida de resposta à terapêutica. A melhora do SLEDAI no grupo da medicação foi estatisticamente superior à do placebo, mas alguns pontos devem ser notados: a diferença entre a porcentagem de indivíduos respondedores dos grupos medicação e placebo foi pequena (o que nos faria pensar na necessidade de grande número de pacientes tratados para se conseguir o efeito em um deles); a maior diferença estatística entre os grupos ocorreu nos níveis de complemento e autoanticorpos (se considerarmos normalização dos níveis séricos de complemento e do título de anti-DNA, teremos uma melhora de 4 pontos no SLEDAI); em muitas avaliações, não conseguiu reduzir a dose de corticosteroide em uso e não há qualquer definição sobre qual manifestação da doença seria melhorada. Vale lembrar que pacientes em uso de ciclosporina ou ciclofosfamida não participaram dos estudos.

Embora comemorado, o belimumabe ainda precisa de estudos que determinem sua real eficácia e quais pacientes poderiam se beneficiar do seu uso. Além disso, o benefício potencial deve ser suficiente para justificar o custo da terapia.<sup>7</sup>

## OSTEOPOROSE

O denosumabe é indicado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. Não existem algoritmos bem estabelecidos para tratamento da osteoporose como há para AR e EAs, mas há certo consenso de que a terapia padrão a ser tentada na maioria dos casos é com bisfosfonatos. Na falha destes, ou em situações específicas (sendo a intolerância um ponto importante), outras classes podem ser usadas. O denosumabe parece bem indicado

para algumas situações: intolerância ou incapacidade do paciente de usar bisfosfonato corretamente; alto risco de fratura; pacientes com insuficiência renal; pacientes com grande dependência ou em casos em que se prefere a comodidade de usar uma medicação subcutânea 2 vezes ao ano.<sup>7</sup>

## RECOMENDAÇÕES PRÉ-TERAPIA

### PESQUISA DE INFECÇÕES LATENTES

Desde o início, a maior preocupação com relação aos efeitos colaterais dos imunobiológicos, em especial os bloqueadores do TNF, foi a ocorrência de infecções oportunistas, com destaque para a tuberculose, pois o TNF é molécula chave para a manutenção da viabilidade das células do granuloma. Embora os pacientes com doenças autoimunes, seja pela doença, seja pelas terapias imunossupressoras que recebem, tenham maior incidência de infecções do que a população normal, o número de casos de tuberculose aumentou com o uso dessas medicações. Além disso, algumas infecções latentes virais podem se manifestar, por isso são recomendadas algumas precauções pré-terapia:

- **Pesquisa sorológica para os vírus B e C da hepatite e HIV:** caso o paciente seja portador, o tratamento com imunobiológico deve ser evitado. Não sendo possível evitá-lo, deve-se inicialmente manejar a infecção apropriadamente e, então, o imunobiológico pode ser indicado. Vale lembrar que não há estudos controlados de segurança do uso dessas medicações nesses pacientes, dessa forma as opiniões frequentemente divergem. Já foram relatados casos de reativação de hepatite B com todos os imunobiológicos, bem como há informações de uso seguro dos bloqueadores do TNF em portadores do vírus da hepatite B. Casos de hepatite B curada não contraindicam a terapia. É essencial o acompanhamento conjunto do infectologista e do hepatologista nessas ocasiões.<sup>9,12,13</sup>
- **Pesquisa de tuberculose latente:** a questão essencial, e muitas vezes negligenciada, com relação à tuberculose é o inquérito sobre a condição de contactante. Contactante é toda pessoa que convive com um doente de tuberculose, seja coabitando ou compartilhando ambientes durante o trabalho ou o lazer. Convivência significa exposição prolongada. Caso o indivíduo seja contactante, o uso dos bloqueadores do TNF está contraindicado. Para os não contactantes devem ser pedidos radiografia simples de tórax nas incidências posteroanterior e perfil e teste cutâneo de tuberculina (PPD). Caso a radiografia mostre sinais de infecção prévia, o paciente deve ser encaminhado ao tisiologista; se a radiografia for normal e a leitura da prova tuberculínica  $\geq 5$  mm, o paciente deverá receber quimioprofilaxia com isoniazida 300 mg/dia em dose única, por 6 meses; caso a radiografia seja normal e a prova tuberculínica  $< 5$  mm, o paciente pode iniciar a terapia imunobiológica. Embora a maior incidência de tuberculose não tenha sido observada com os imunobiológicos não bloqueadores do TNF, a pesquisa de tuberculose latente tem sido indicada para todos eles e, de fato, na maioria das vezes essas medicações não serão liberadas sem a realização desta.



Infelizmente, há casos de falso negativo na prova tuberculínica, em que normalmente a tuberculose se desenvolve nos primeiros 6 (no máximo até 12) meses de terapia. Casos da doença após esse período são considerados infecção recente. Diversos trabalhos internacionais e nacionais mostraram que a frequência de PPD positivo em pacientes com doenças reumáticas autoimunes é significativamente menor que a da população geral, explicando em parte a ocorrência dos falsos negativos. Nos últimos anos tem sido cada vez mais frequente o uso dos ensaios de liberação de IFN- $\gamma$  (IGRA) em países onde a prevalência da doença é baixa, sendo úteis para reconhecer os casos falsos positivos. Esses ensaios apresentaram resultados variáveis em diversos estudos, de modo que seu lugar na rotina para pesquisa da tuberculose latente ainda é incerto. Nos casos nos quais a quimioprofilaxia foi indicada, a terapia com imunobiológico pode ser iniciada 30 dias após o início daquela. O histórico de tuberculose tratada e curada não impede o uso dos bloqueadores do TNF, como também não impossibilita que o indivíduo volte a receber essas medicações após tratamento da tuberculose desenvolvida durante o uso destas, embora nos pareça razoável trocar a classe de imunobiológico se a doença reumática permitir.<sup>9,12,13</sup>

Por fim, não podemos nos esquecer das doenças endêmicas no país, como hanseníase, esquistossomose, esrongiloidíase e leishmaniose, as quais muitas vezes simulam doenças reumáticas e podem ter seu curso clínico piorado pelos imunobiológicos se não diagnosticadas e tratadas antes da terapia.<sup>9,12,13</sup>

## VACINAÇÃO

As recomendações sobre vacinação para pacientes que receberão terapia imunobiológica são as mesmas para qualquer paciente reumático que faz ou fará uso de terapia imunossupressora, ou seja, as vacinas recomendadas pelo Ministério da Saúde, com algumas poucas ressalvas. Antes de iniciar o imunobiológico, deve-se checar o estado vacinal do paciente e, caso não esteja atualizado, é preferível que ele receba o maior número possível de vacinas antes do início da terapia (pelo menos 10-14 dias), para garantir que elas terão a maior eficácia possível. As vacinas com vírus vivos atenuados podem ser recebidas normalmente, desde que o paciente ainda não se encontre sob terapia imunossupressora – sobre esse ponto não há consenso, mas algumas afirmações foram feitas pela European League Against Rheumatism (EULAR): dose de prednisona ou equivalente < 20 mg/dia, de MTX < 0,4 mg/kg/semana e de azatioprina < 3 mg/kg/dia. O uso de bloqueador do TNF não contraindica a vacinação (que não seja com vírus vivo), mas a utilização de terapia anticélula B levaria à ineficácia desta. Dose adicional de bacilo Calmette-Guérin (BCG) é contraindicada a esses pacientes. As vacinas contra influenza sazonal e influenza H1N1 devem ser atualizadas anualmente, enquanto pacientes asplênicos ou hiposplênicos devem receber as vacinas pneumocócica 23-valente, contra *H. influenza* tipo b, e meningocócica C. Além disso, pelo alto risco de desenvolverem herpes-zóster e condilomatose, devem ser aconselhados também a receber as vacinas contra herpes-zóster e contra papilomavírus humano (HPV) (principalmente

meninas e mulheres jovens). A vacinação contra as hepatites A e B deve ser considerada em indivíduos de risco.<sup>14</sup>

## LOCAL E EQUIPE ADEQUADOS PARA TRATAMENTO

Para as medicações de uso subcutâneo, no mínimo a primeira aplicação deve ser feita por equipe de enfermagem capacitada para o uso de imunobiológicos. Os pacientes devem ser encorajados a manter tal auxílio até sentirem-se totalmente confortáveis com a aplicação domiciliar. Alguns pacientes devem receber a medicação supervisionada durante todo o tratamento e, se este é feito em hospital público, muitas vezes a medicação deve ser nele acondicionada. Os cuidados com transporte e armazenamento no lar são essenciais para manter a eficácia e reduzir a chance de eventos adversos infusionais. Não podemos nos esquecer de que muitos dos nossos pacientes do sistema público de saúde não possuem geladeira, e essas medicações devem ser armazenadas a temperaturas de 2°C a 8°C.<sup>9</sup>

Para as medicações de uso endovenoso são requeridos cuidados de ambiente hospitalar, com equipe de enfermagem e médico disponível para atender a uma situação de emergência, além de fonte de oxigênio puro e equipamentos que possibilitem manejo de via aérea e ressuscitação cardiopulmonar. O local deve também dispor de bombas para infusão medicamentosa contínua e poltronas. As normas da vigilância sanitária devem ser seguidas e reavaliadas anualmente. Após a primeira aplicação de imunobiológico deve ser solicitado ao paciente que permaneça por pelo menos 1 hora sob observação da equipe de saúde.<sup>9</sup>

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os bloqueadores do TNF pioram os casos não compensados de insuficiência cardíaca, por isso são contraindicados àqueles indivíduos com a doença em classes funcionais III e IV. Como esses casos são sintomáticos e apresentam sinais detectáveis durante o exame físico geral, a investigação com exames subsidiários fica a eles restrita, não sendo necessária a investigação naqueles sem sintomas ou sinais.<sup>15</sup>

## IMUNOBIOLÓGICOS EM USO NO BRASIL

Apresentaremos algumas características de cada um dos imunobiológicos disponíveis para uso no Brasil. A Tabela 45.1 traz informações sobre mecanismos de ação, estudos para comercialização, eventos adversos relacionados com a aplicação, apresentação e vias de aplicação e as indicações aprovadas. Questões de maior interesse prático e que merecem comparação entre as drogas, como eficácia e eventos adversos durante a terapia, serão abordadas de forma comparativa adiante.<sup>16</sup>

## USOS OFF LABEL

O uso *off label* dos medicamentos refere-se àquele diferente do aprovado pelas agências regulatórias (no caso brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) e,



**TABELA 45.1** Imunobiológicos disponíveis no Brasil

Nome (ano de aprovação internacional)	Estrutura molecular e mecanismo de ação	Meia-vida em dias	Desfechos primários em estudos clínicos	Principais eventos adversos infusionais	Apresentação e via de aplicação	Indicações aprovadas e dosagens
Infliximabe (1998)	Anticorpo monoclonal quimérico IgG1 contra as formas solúvel e transmembrana do TNF	9	AR: ACR20 e sS-vdH, na falha de MTX EA: ASAS20 APs: ACR20 e sS-vdH	Prurido, mal-estar inespecífico, cefaleia, urticária, calafrios e febre; menos comuns: hipotensão ou hipertensão arteriais, dispneia e dor torácica, anafilaxia e convulsões. Os eventos adversos infusionais levam à descontinuidade do tratamento em até 5% dos casos	Liofilizado, frascos com 100 mg; uso endovenoso, diluído em 250 mL de NaCl a 0,9%, infusão em 2 horas	AR: 3-5 mg/kg/dose, com doses nos tempos 0, 2 e 6 semanas, depois de 8/8 semanas EA e APs: 5-10 mg/kg/dose, nos tempos 0, 2 e 6 semanas, depois 6/6 ou 8/8 semanas
Etanercepte (1998)	Forma dimérica do receptor p75 do TNF fusionado à porção Fc de IgG1, liga-se ao TNF solúvel e transmembrana	4,3	AR: ACR20 e sS, na falha de MTX EA: ASAS20 APs: ACR20 e sSmod AIJ: ACR pediátrico 30	As reações no local de aplicação foram leves a moderadas, sendo as principais eritema, prurido, edema e dor. Outros eventos foram urticária e angioedema. Anafilaxia foi rara	Solução em seringa com 50 mg; uso subcutâneo	AR, EA, APs e AIJ poliarticular com peso < 62,5 kg: 50 mg/semana AIJ poliarticular com peso ≥ 62,5 kg: 0,8 mg/kg/semana
Adalimumabe (2002)	Anticorpo monoclonal humano IgG1 contra o TNF solúvel	14	AR: ACR20 e sS, na falha de MTX EA: ASAS20 APs: ACR20 e sSmod AIJ: ACR pediátrico 30	Cefaleia, eritema e prurido difusos, lombalgia e urticária. Anafilaxia foi rara. As reações no local de aplicação foram leves a moderadas (eritema, prurido, edema e dor)	Solução em seringa com 40 mg; uso subcutâneo	AR, EA, APs e AIJ poliarticular com peso ≥ 30 kg: 40 mg/14 dias AIJ poliarticular com peso < 30 kg: 20 mg/14 dias
Certolizumabe (2009)	Porção Fab peguilhada de anticorpo monoclonal humanizado IgG1 contra o TNF solúvel e transmembrana	14	AR: ACR20 e sSmod na falha de MTX	Mal-estar, eritema e prurido difusos, cefaleia, febre, urticária e angioedema. Anafilaxia foi rara. Eritema, dor, prurido e edema ocorreram no local de aplicação, sendo de leve a moderados e raramente interrompendo a medicação	Solução em seringa com 200 mg; uso subcutâneo	AR: 400 mg nos tempos 0, 2 e 4 semanas, depois 200 mg 2/2 semanas
Golimumabe (2009)	Anticorpo monoclonal humano IgG1 contra o TNF solúvel e transmembrana	12	AR: ACR20 ou ACR50, na falha de MTX EA: ASAS20 APs: ACR20	Eritema e prurido difusos, cefaleia, urticária e angioedema. Anafilaxia foi rara. Eritema, dor, prurido e edema ocorreram no local de aplicação, sendo de leve a moderados e raramente interrompendo a medicação	Solução em caneta aplicadora com 50 mg; uso subcutâneo	AR, EA e APs: 50 mg 4/4 semanas

continua



**TABELA 45.1** Imunobiológicos disponíveis no Brasil (continuação)

Nome (ano de aprovação internacional)	Estrutura molecular e mecanismo de ação	Meia-vida em dias	Desfechos primários em estudos clínicos	Principais eventos adversos infusionais	Apresentação e via de aplicação	Indicações aprovadas e dosagens
Rituximabe (2006)	Anticorpo monoclonal quimérico IgG1 contra a molécula CD20	21	AR: ACR20 e sSmod, na falha de MTX	Urticária, angioedema, prurido e eritema difusos, cefaleia, dispepsia e náuseas, dor lombar, febre e calafrios foram comuns. Anafilaxia, hipotensão ou hipertensão arteriais, dispneia, infarto do miocárdio e arritmias ventriculares foram menos comuns	Solução em frascos com 100 e 500 mg; uso endovenoso, diluído em NaCl a 0,9% de modo a ter concentração de 1 mg/mL; iniciar a 50 mg/h, podendo dobrar a velocidade a cada 30 min, até 400 mg/h	AR: 1.000 mg/dose, 2 doses com intervalo de 2 semanas; repetir a cada 6 meses. Antitérmico, anti-histamínico e metilprednisolona 100 mg antes de cada infusão
Abatacepte (2005)	Molécula CTLA-4 fusionada à porção FC de IgG1, liga-se à molécula CD80/86	13	AR: ACR20 ou ACR50 e sSmod, na falha de MTX e na falha de bloqueador do TNF AIJ: ACR pediátrico 30	Urticária, dispneia, tontura, hipotensão ou hipertensão arteriais, tosse e prurido. Reações anafiláticas ou anafilactoides foram raras	Liofilizado em frasco com 250 mg; uso endovenoso, diluído em volume final de 100 mL de NaCl a 0,9% para infusão em 30 minutos, com equipo próprio. Solução em seringa com 125 mg; uso subcutâneo	Uso endovenoso: em todos os casos, doses nos tempos 0, 2 e 4 semanas, depois de 4/4 semanas – em AR: 500 mg/dose, se peso < 60 kg, 750 mg/dose se 60 ≤ peso ≤ 100 kg e 1.000 mg se peso < 100 kg; em AIJ poliarticular: 10 mg/kg até 75 kg; além de 75 kg, seguir posologia do adulto. Subcutâneo – AR: 125 mg/semana, com ou sem uma dose endovenosa (como acima) no primeiro dia da aplicação
Tocilizumabe (2010)	Anticorpo monoclonal humanizado IgG1 contra o receptor da IL-6	13	AR: ACR20, na falha de MTX e na falha de bloqueador do TNF; sSmod na falha de MTX AIJ: ACR pediátrico 30 com resolução da febre	Dispneia, tosse, hipertensão arterial sistêmica, cefaleia, urticária, prurido e eritema difusos. Anafilaxia foi rara	Solução em frasco-ampola com 80 ou 200 mg, para uso endovenoso após rediluição em NaCl a 0,9% para volume final de 50 mL, se criança com < 30 kg, ou 100 mL para os demais, a serem infundidos em 1 hora	AR: 8 mg/kg/dose 4/4 semanas AIJ sistêmica: infusões 2/2 semanas com dose de acordo com o peso: se < 30 kg, 12 mg/kg/dose; se ≥ 30 kg, 8 mg/kg/dose
Denosumabe (2010)	Anticorpo monoclonal humano IgG2 contra o ligante do RANK	24,5	Osteoporose: incidência de nova fratura vertebral à radiografia	Hiperemia e edema no local, urticária, edema e hiperemia em face	Solução em seringa com 60 mg; uso subcutâneo	Osteoporose após a menopausa: 60 mg 6/6 meses

IgG: imunoglobulina classe G; TNF: fator de necrose tumoral; AR: artrite reumatoide; MTX: metotrexato; APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AIJ: artrite idiopática juvenil; ACR20: escore 20 do Colégio escote do Americano de Reumatologia; ACR50: escore 50 do Colégio Americano de Reumatologia 50; ASAS20: escore 20 da Assess Spondyloarthritis to International Society; sS: escore Sharpy; sSmod: escore Sharpy modificado; sS-vdH: escore Sharpy modificado por van der Heijde; RANK: receptor ativador do fator nuclear kB kappa-B.



consequentemente, não presente nas bulas. Essa prática sempre existiu e pode ser muito bem empregada se embasada por profundos conhecimentos acerca dos mecanismos de ação da droga e da fisiopatologia da doença em questão, já que estudos com grande número de pacientes não são possíveis para todas as doenças. O termo tem merecido destaque recentemente por dois motivos, um deles geral, que é a tendência em se praticar medicina estritamente baseada em evidência, e o outro específico de algumas áreas da medicina, pelo rápido avanço tecnológico e crescente aumento no custo das terapias. Infelizmente não é incomum em reumatologia termos pacientes nos quais as terapias convencionais falham, sendo justificável a tentativa de uso das novas medicações, se embasadas por conhecimento científico adequado. Para algumas situações já dispomos de estudos com número reduzido de pacientes e relatos de casos, as quais citaremos a seguir. Não pretendemos incentivar esses tratamentos, mas, sim, a prática clínica cada vez mais científica, com a certeza de que encontraremos inúmeras “situações *off label*”, em que teremos que tomar decisões muitas vezes não baseadas em evidências.

### MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS

Após o tratamento habitual com corticosteroides, DMDCs (incluindo ciclosporina e ciclofosfamida) e Ig endovenosa, pode-se tentar o tratamento com rituximabe. Um estudo clínico recente, controlado por placebo, envolvendo adultos e crianças com miosite inflamatória, mostrou melhora de parâmetros clínicos e laboratoriais, com redução da dose necessária de corticoide. Os pacientes não haviam tido resposta com a terapia padrão de corticoide e pelo menos uma DMDC ou Ig. Foram realizadas 2 infusões separadas por 1 semana, com dose por infusão de 575 mg/m<sup>2</sup> em crianças com área da superfície corporal ≤ 1,5 m<sup>2</sup> e, em adultos e crianças com área de superfície corporal ≥ 1,5 m<sup>2</sup>, a dose foi de 750 mg/m<sup>2</sup>, com dose máxima de 1 g.

### LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Diversos estudos com rituximabe em pacientes com LES falharam em mostrar eficácia na presença e na ausência de acometimento renal. Vários desses estudos demonstraram redução significativa dos níveis de autoanticorpos. Há alguns relatos, dos quais compartilhamos de experiência semelhante, do uso de rituximabe para as citopenias autoimunes no LES, especialmente anemia hemolítica autoimune e plaquetopenia. Consideramos a tentativa de tratamento com rituximabe uma boa opção quando as terapêuticas habituais falham nesses casos, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> por semana, 2 a 4 semanas consecutivas, associado a minipulsos de ciclofosfamida (250-500 mg) com metilprednisolona (100 mg) em cada infusão. Recomendamos o uso de prednisona 0,5 mg/kg/dia entre as doses das medicações, com retirada progressiva depois.

### VASCULITES SISTÊMICAS

É crescente o número de relatos de sucesso de tratamento com imunobiológicos para pacientes com vasculites relacionadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) refratárias às

diversas terapias convencionais (incluindo pulsoterapia com corticosteroides e ciclofosfamida por vias oral [VO] e EV) ou em casos de recidivas. Entre os bloqueadores do TNF, o infliximabe na dose habitual para AR mostrou-se capaz de induzir e manter remissão quando associado à terapia convencional, algo que não ocorreu com pacientes recebendo etanercepte. O rituximabe foi usado na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal semanalmente por 4 semanas em estudo clínico controlado em comparação com ciclofosfamida 2 mg/kg/dia VO para indução de remissão em pacientes com granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener). Ambos os grupos receberam pulsos de metilprednisolona 1 g/dia, por 1 a 3 dias, seguidos por prednisona 1 mg/kg/dia, com retirada completa em 5 meses. Rituximabe e ciclofosfamida foram semelhantes na capacidade de induzir remissão. Esse protocolo poder ser usado também para poliangiite microscópica e para granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss). O rituximabe tem aprovação internacional para uso na granulomatose com poliangiite e na poliangiite microscópica, sendo recomendado pelo fabricante da seguinte maneira: 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal para infusão EV, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas; metilprednisolona EV 1 g/dia, 1 a 3 dias, seguida por prednisona 1 mg/kg/dia até a última dose de rituximabe, quando então terá início a redução progressiva.

Em pacientes com doença de Behçet o infliximabe e o adalimumabe mostraram-se interessantes opções para os casos refratários, com destaque para o bom efeito sobre as manifestações oculares.

Por fim, os biológicos podem ser opção terapêutica atraente em indivíduos com efeitos colaterais importantes da ciclofosfamida, como pancitopenia e cistite hemorrágica.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

Os bloqueadores do TNF mostraram não ter benefício na síndrome de Sjögren, ao contrário do que foi relatado algumas vezes com o rituximabe, principalmente quando usado para manifestações extraglandulares da doença (articulares, neurológicas periféricas e hematológicas). Na maioria dos casos foram utilizadas 2 doses de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal com intervalo de 1 semana. Apesar disso, ainda faltam estudos maiores e com seguimento de longo prazo.

### SARCOIDOSE

Os bloqueadores do TNF têm sido associados à terapia habitual para sarcoidose (corticosteroides e MTX) refratária em diversas séries de casos, com relatos de sucesso em quadros cutâneos, oculares, neurológicos e pulmonares. O infliximabe foi a medicação usada na maioria dos trabalhos, com doses variando de 5 a 7,5 mg/kg, nos intervalos habituais. O adalimumabe foi usado na dose de 40 mg a cada 2 semanas.

### UVEÍTES NÃO INFECCIOSAS

Recente atualização das terapias disponíveis para uveítes não infecciosas coloca os bloqueadores do TNF como a 4ª linha, atrás de corticosteroides tópicos e/ou sistêmicos como 1ª linha; ciclosporina e MTX como segunda linha e azatioprina,



micofenolato e tacrolimo como 3ª linha. Não há estudos clínicos controlados, mas diversas séries concluíram que o etanercepte não é eficaz para uveíte sem quadro articular, enquanto infliximabe e adalimumabe o são, nas doses habituais para tratamento das espondiloartrites.

## ESCLEROSE SISTÊMICA

Nenhum medicamento mostrou, até o momento, qualquer efeito sobre o quadro cutâneo. Há relatos de eficácia dos bloqueadores do TNF, nas doses habituais, para quadros de poliartrite refratária.

## RECOMENDAÇÕES DURANTE A TERAPIA

Muitas das recomendações para monitoramento da terapia seguem aquelas da terapia com DMDCs não biológicas. Os exames de rotina são os mesmos, com algumas peculiaridades.

A hepatotoxicidade é incomum com os imunobiológicos e raramente leva à descontinuidade da terapia, mas ressalva deve ser feita com relação ao tocilizumabe, antes e durante a terapia, como pode ser visto na Tabela 45.2. Nos estudos, houve diferença significativa com relação ao placebo para nível de elevação enzimática de 1 a 3 vezes o limite superior da normalidade. Nessa tabela também é possível vermos recomendações sobre as séries leucocitária e plaquetária. Citopenias são muito raras com os demais imunobiológicos, bem como a elevação dos lipídeos séricos, outro problema comum com tocilizumabe e que deve ser tratado de acordo com as recomendações para dislipidemia.<sup>12,13-15</sup>

Sugerimos a dosagem de Igs séricas antes da primeira infusão de rituximabe, já que não é incomum as doenças autoimunes apresentarem hipogamaglobulinemia, mesmo que variável, e nesses casos a depleção das células B poderia aumentar consideravelmente o risco de infecções. A presença de hipogamaglobulinemia não contraindica a terapia, mas é um sinal de que o paciente deve ser seguido com mais cuidado, podendo até ser discutida a antibioticoprofilaxia para algumas infecções. Com o estabelecimento de intervalo de 6 meses entre as aplicações, é válida a repetição da dosagem antes de cada ciclo, já que a recuperação linfocitária pode ocorrer mais tardiamente em alguns indivíduos. Não julgamos necessária a quantificação de células B, por ser mais cara e menos acessível na prática clínica.<sup>12,13-15</sup>

No início da terapia com bloqueadores do TNF era comum a realização pré-tratamento e semestralmente dos exames de anticorpos antinucleares (ANA) e anti-DNA, com a indicação de suspensão da terapia em alguns casos com resultados positivos

após exames iniciais negativos. Posteriormente foi observado que poucos pacientes com exames positivos durante a terapia desenvolviam lúpus induzido e que, naqueles que o desenvolviam, era regra a resolução do quadro com a suspensão da medicação. Hoje esses exames estão indicados se houver alguma suspeita da ocorrência de lúpus induzido.<sup>12,13-15</sup>

Não há consenso sobre a necessidade de repetir a pesquisa de tuberculose latente, mas a realização anual de radiografia de tórax nos parece razoável. Com relação à prova tuberculínica, não foi comprovado benefício com a sua repetição, além de essa prática levar ao efeito *booster*.<sup>12,13-15</sup>

O intervalo entre as consultas deve ser de 1 a 3 meses. O paciente deve ser orientado a evitar contato com portadores de tuberculose e também quanto aos vários sinais de processos infecciosos, aos quais deve interromper a terapia e procurar atendimento médico. É preferível que o reumatologista que segue regularmente o paciente seja o médico a avaliá-lo a cada intercorrência, pois a terapia imunobiológica tem diversas nuances que fogem ao conhecimento do generalista. A cada intercorrência infecciosa a terapia deve ser suspensa e reintroduzida somente após o término do tratamento daquela. Recorrência de processos infecciosos ou um número de infecções que comprometa a qualidade de vida ou impossibilite a continuidade da terapia são motivos para troca de classe do imunobiológico.<sup>12,13-15</sup>

Certos cuidados gerais são úteis para evitar algumas infecções já relatadas em pacientes em uso de imunobiológico, como listeriose, legionelose, toxoplasmose e salmonelose: boa qualidade da água ingerida, higiene e cozimento adequados dos alimentos, evitando produtos lácteos não pasteurizados e ovos crus.<sup>12,13-15</sup>

## CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

Muitas questões permanecem ou surgem a cada dia na prática clínica com imunobiológicos, boa parte delas relativa à eficácia, à segurança e aos eventos adversos. Da mesma forma que não há estudos comparativos diretos relativos à eficácia, também não dispomos destes com relação à segurança e aos eventos adversos. Muito do que será dito nesta seção é referente a estudos abertos, metanálises e revisões com opiniões de expertos.<sup>12,13-15</sup>

## INFECÇÕES BACTERIANAS EM GERAL

Os estudos mostram que todos os imunobiológicos levam a maior prevalência geral de infecções bacterianas quando em comparação com o placebo, em especial infecções dos tratos respiratório e genitourinário.<sup>12,13-15</sup>

**TABELA 45.2** Orientações sobre eventos adversos da terapia com tocilizumabe

	Neutrófilos/mm <sup>3</sup>	Plaquetas/mm <sup>3</sup>	Transaminases
Não iniciar	< 2.000	< 100.000	> 1,5 × LSN
Reduzir dose temporariamente para 4 mg/kg	> 1.000	100.000-150.000	1-3 × LSN
Suspender até recuperação	500-1.000	50.000-100.000	3-5 LSN
Interromper o uso	< 500	< 50.000	3-5 LSN não recuperado ou > 5 × LSN

LSN: limite superior da normalidade.



## INFECÇÕES FÚNGICAS

A terapia imunobiológica também predispõe ao aparecimento de infecções fúngicas sistêmicas, muitas vezes nas formas disseminadas e com apresentações atípicas. Três delas merecem menção: candidíase, histoplasmose e criptococose. As infecções por cândida podem variar desde mucocutâneas até disseminadas, com falência de órgãos e sistemas; quando disseminadas, necessitam de tratamento hospitalar com fluconazol ou anfotericina B por pelo menos 14 dias. A maioria dos casos de histoplasmose tem início com febre, tosse e dispneia, apresentando infiltrado intersticial à radiografia de tórax. Se não reconhecidos e tratados em tempo, podem evoluir para comprometimento sistêmico. O tratamento pode ser ambulatorial ou hospitalar, normalmente por pelo menos 3 meses, feito com itraconazol (precedido por anfotericina B nos casos disseminados). A criptococose pode aparecer como infecção pulmonar, cutânea, disseminada, tenossinovial e de SNC. O tratamento também é feito com anfotericina B e fluconazol.<sup>12,13-15</sup>

Em quadro subagudo de cefaleia que não cede com medicação, com ou sem febre (que pode ser baixa), com ou sem sinais meníngeos, não se deve deixar de pesquisar infecção fúngica por meio de punção líquórica, pois muitas vezes essas infecções no SNC são indolentes. Outro ponto de destaque é o acometimento musculoesquelético dessas infecções, caracterizado por extenso acometimento tenossinovial e periarticular, com menor acometimento da sinóvia articular.<sup>12,13-15</sup>

O imunobiológico precisa ser interrompido em todos os casos durante o tratamento sistêmico da infecção fúngica e é de extrema valia o seguimento conjunto do infectologista.<sup>12,13-15</sup>

## HERPES-ZÓSTER

Não é incomum haver reativação do vírus da varicela-zóster em indivíduos sob terapia imunossupressora. O reumatologista sempre enfrentou esse problema e o advento da terapia imunobiológica parece ter aumentado o número de casos de reativação. Com relação aos bloqueadores do TNF, o tempo médio de tratamento até o aparecimento das lesões cutâneas é em torno de 24 meses. Embora pareça intuitivo supormos um aumento do número de casos, ainda não dispomos de dados definitivos sobre a importância clínica da maior incidência de herpes-zóster nos indivíduos em uso de imunobiológicos em comparação com aqueles em uso de DMDCs não biológicas. O tratamento segue as mesmas recomendações para o zóster em não imunodeprimidos, durante o qual o imunobiológico deve ser suspenso.<sup>12,13-15</sup>

## TUBERCULOSE

Estudos epidemiológicos de diversos países relatam de forma indubitável a maior incidência de tuberculose nos pacientes tratados com bloqueadores do TNF quando em comparação com aqueles em uso de DMDCs não biológicas. A comparação dentro da classe não levou a um consenso, mas o uso do receptor solúvel mostrou menor incidência da doença em diversos estudos.<sup>12,13-15</sup>

A quimioprofilaxia com isoniazida tem se mostrado bastante eficaz, sendo raro o surgimento da doença nos indivíduos que a realizam corretamente. Deve-se insistir com o paciente sobre

o uso diário da medicação por 180 dias, sendo esse um ponto fundamental.<sup>12,13-15</sup>

## REAÇÕES ALÉRGICAS

Por se tratar de proteínas, os imunobiológicos têm elevado potencial para reações alérgicas. O potencial alergênico tem a ver com a presença da porção Fab e com a origem do DNA recombinado (murino maior que humano), e a frequência e a intensidade da reação alérgica dependem também da via de administração (EV maior que subcutânea [SC]).<sup>12,13-5</sup>

Com relação aos endovenosos, muitas das reações ocorrem ainda durante a infusão, variando desde desconforto inespecífico, como mal-estar, sensação de calor e tosse, até convulsões e reações anafiláticas ou anafilactoides, com necessidade de suporte à vida. Podem ocorrer já na primeira infusão e os testes cutâneos para detecção do processo alérgico resultam negativos muitas vezes, sugerindo que é pouco provável o envolvimento de IgE, podendo envolver IgG e células T (anafilactóide). No momento da reação, a infusão da medicação deve ser suspensa e o tratamento deve ser feito como de rotina para anafilaxia. Se os sintomas forem leves (p. ex., prurido difuso, eritema difuso, mialgia e artralgia, urticária, febre, ansiedade, etc.), sem envolvimento do sistema respiratório, a infusão pode ser retomada em velocidade reduzida e as infusões subsequentes podem ser realizadas com pré-medicação (devem ser usados anti-histamínicos, com ou sem corticosteroides). Para alguns tipos de reação é contraindicada a manutenção da terapia: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, doença do soro, penumonia por hipersensibilidade e reações anafiláticas/anafilactoides com sintomas respiratórios.<sup>12,13-15</sup>

Com relação aos subcutâneos, podem ocorrer as mesmas reações, mas as anafiláticas graves são menos comuns. Para estas as manifestações no local de infusão parecem ser o principal problema, com a ocorrência de prurido, hiperemia, placa, nódulo e, raramente, sangramento e ulceração rasa. Ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de início da terapia, em 3%-30% dos pacientes, segundo os relatos disponíveis. Normalmente são leves, tendem a desaparecer no decorrer da terapia ou podem necessitar de corticosteroide tópico para controle dos sintomas, raramente levando à descontinuidade. Vale lembrar que algumas vezes ocorrem por inflamação devido a compostos presentes no veículo.<sup>12,13-15</sup>

Já foram descritos protocolos de dessensibilização bem-sucedidos em séries de pacientes em uso de infliximabe e rituximabe, os quais podem ser de valor quando a troca da terapia não é possível. No entanto ressaltamos a necessidade da realização do procedimento em ambiente hospitalar e por equipe capacitada em métodos de dessensibilização a drogas.<sup>12,13-15</sup>

## NEOPLASIAS

A preocupação com o aumento dos casos de neoplasias em indivíduos recebendo bloqueadores do TNF surgiu na fase de pós-comercialização, levando a aumento da vigilância dos órgãos de regulação por diversos anos, até que estudos mostrassem que não foi possível provar a associação dessas medicações com o surgimento de neoplasias. Os linfomas Hodgkin e não Hodgkin



foram dois dos tipos de neoplasias sob suspeita, tanto em adultos como em crianças, mas os fatores de confusão representados pela terapia com imunossupressores e o processo patológico da doença de base levaram à conclusão de que a relação causal com o uso de bloqueadores do TNF não pode ser sustentada. Situação semelhante ocorreu com o aumento no número de casos relatados de melanoma, em que, novamente, essas medicações não puderam ser implicadas.<sup>12,13-15</sup>

Se considerarmos que na imunologia contra tumores o TNF e a coestimulação de linfócito T CD8+ (CD28 e CTLA-4) são importantes, é justificável a preocupação com o possível aumento de risco para neoplasias. Todos os imunobiológicos para a doença reumática estão contraindicados durante o tratamento de neoplasias; os bloqueadores do TNF devem ser evitados em indivíduos tratados para linfomas, situação na qual o rituximabe é considerado seguro e as demais classes podem ser usadas com cautela. No caso de pacientes tratados para outros tumores sólidos a recomendação é de que todas as classes sejam usadas com cautela.<sup>12,13-15</sup>

## IMUNOGENICIDADE

O desenvolvimento de anticorpos contra imunobiológicos representa nada mais do que o funcionamento normal do sistema imune, antes de se tornar um problema de relevância clínica. Nos estudos clínicos, todos os imunobiológicos levaram à produção de anticorpos antidroga. Os anticorpos são muito mais comumente produzidos quando a molécula é quimérica ou humanizada, mas mesmo os totalmente humanos são alvo de anticorpos anti-idiotipo. Proteínas fusionadas têm menor chance de sofrerem ação de anticorpos específicos. A formação de anticorpos contra os imunobiológicos está relacionada com perda de eficácia ou menor resposta à terapêutica, como já relatado em diversos estudos. Em todos os estudos, o uso de DMDCs não biológicas (principalmente o MTX) reduziu a prevalência de anticorpos antidroga. Embora já estejam disponíveis testes para detecção de anticorpos antidroga, a importância destes para o manejo da terapia biológica na prática clínica ainda é discutível.<sup>12,13-15</sup>

## INDUÇÃO DE OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Diversas medicações podem induzir a produção de autoanticorpos, mas apenas pequena proporção dos indivíduos experimenta sinais e sintomas relacionados com as doenças às quais são associadas. Desta forma, como já dito anteriormente, não se recomenda atualmente a monitoração de autoanticorpos para indivíduos recebendo terapia imunobiológica, exceto na ocorrência de manifestações clinicolaboratoriais.<sup>12,13-15</sup>

É bem conhecida a possibilidade de lúpus induzido por droga em pacientes tratados com bloqueadores do TNF, com relatos de incidência em torno de 0,5% para a classe. Esse evento adverso pode ocorrer em qualquer época durante a terapia. Uma casuística com grande número de indivíduos mostrou que as mulheres são acometidas 5 vezes mais que os homens, podendo ocorrer em qualquer idade e com sintomas geralmente leves, desaparecendo em até 6 meses após a descontinuação da

medicação. Os sinais e sintomas mais comuns foram fotossensibilidade, febre, artralgia ou artrite, mialgia e serosite, com raro acometimento renal. O ANA foi positivo em todos os indivíduos e os anticorpos anti-DNA, presentes em até 90% dos casos. Não há dados sobre qual bloqueador do TNF é maior potencial indutor de lúpus. Há relatos de lúpus induzido também durante o uso de rituximabe. O uso de corticosteroides sistêmicos é suficiente para controle dos sinais e sintomas.<sup>12,13-15</sup>

O aparecimento de psoríase e o agravamento ou surgimento de novas lesões também foram descritos durante a terapia bloqueadora do TNF, o que pode ocorrer desde os primeiros dias do tratamento até diversos anos após. Aproximadamente metade dos casos publicados ocorreu com infliximabe, enquanto a outra metade se divide quase igualmente entre etanercepte e adalimumabe. Já há relatos também com os novos bloqueadores do TNF. As formas pustulares e em placa são as mais comumente encontradas. Pode ser tentado tratamento tópico com manutenção do bloqueador do TNF se as lesões forem pequenas e em número reduzido; a troca da medicação por outra da mesma classe é possível (como necessária, caso se trate de espondiloartrite), mas não garante o desaparecimento das lesões, o que às vezes não ocorre nem mesmo com a suspensão da classe. Nesses casos, é necessário o acompanhamento conjunto de um dermatologista.<sup>12,13-15</sup>

## NEUROLÓGICOS

Os bloqueadores do TNF podem levar a desmielinização central ou periférica e eventos adversos raros, mas com importante perda funcional para o paciente. Qualquer sinal neurológico novo deve ser investigado com auxílio de neurologista e, se houver suspeita de relação com a medicação, esta deve ser suspensa. Se os sintomas não regredirem espontaneamente, pode-se lançar mão de corticoterapia sistêmica. Desmielinização foi relatada também com o uso de rituximabe e tocilizumabe.<sup>12,13-15</sup>

## IDOSOS

As indicações, contraindicações e medidas pré-terapia com imunobiológicos são as mesmas para a população acima de 65 anos, sem necessidade de ajuste de dose. Os estudos mostram eficácia semelhante à observada nos indivíduos mais jovens, com maior incidência de eventos adversos infecciosos. A presença de maior número de comorbidades deve ser levada em conta para explicar o fato, não apenas a imunossenescência.<sup>12,13-15</sup>

## PRÓTESES ARTICULARES

Há poucos dados sobre a segurança da realização de cirurgia de próteses articulares em pacientes recebendo imunobiológico, bem como sobre a segurança no uso dessas medicações em pacientes já portadores de prótese articular. Sobre o primeiro ponto, um estudo mostrou, por regressão logística multivariada, que o uso de infliximabe ou etanercepte foi fator de risco para infecção pós-operatória. Sobre o segundo ponto há relatos de casos apenas. Temos evitado o uso de bloqueadores do TNF em pacientes com próteses articulares em nosso serviço, por termos diagnosticado infecção na prótese em 5 deles até 2007, com os 3 bloqueadores do TNF disponíveis na ocasião.<sup>12,13-15</sup>



## CIRURGIAS

Não há consenso sobre a suspensão dos imunobiológicos antes de procedimentos cirúrgicos, mas parece razoável a suspensão com a intenção de reduzir a possibilidade de infecção perioperatória. A maioria dos grupos que concorda com a suspensão sugere que o tempo seja determinado pela meia-vida da droga em questão e pelo tipo de procedimento – 2 meia-vidas para procedimentos eletivos e assépticos (aqui se enquadra a maioria dos procedimentos ortopédicos) e até 5 meia-vidas para procedimentos sépticos ou com grande risco de infecção (aqui se enquadram as cirurgias para próteses articulares). A terapia pode ser retomada quando da cicatrização completa, desde que não existam sinais de infecção local.<sup>12,13-15</sup>

## GESTÇÃO E LACTAÇÃO

Mais uma vez tratamos de situação na qual não dispomos de estudos controlados com número adequado de indivíduos e grupo controle. Por esse motivo as indústrias contraindicam o uso dos imunobiológicos durante a gestação e orientam a sua suspensão antes da concepção. Quando a gestação não é programada, a conduta corrente é a suspensão da medicação no momento do diagnóstico de gravidez. Apesar disso, pode haver situações em que o controle da doença reumática é tão imperativo que nos leve a considerar a possibilidade de correr um risco controlado, se ele existir. Para termos uma ideia do quanto esse risco pode ser medido dispomos de algumas informações de relatos de casos e sobre a farmacocinética dessas medicações durante a gestação. Os anticorpos monoclonais atravessam a placenta em maior proporção que as proteínas fusionadas, mas moléculas sem a porção Fc (certolizumabe) minimamente o fazem. Outro ponto de importância tem a ver com a meia-vida da substância, na qual se baseia a recomendação para o período em que a droga não deve ser usada em hipótese alguma, pela preocupação de proteger o feto no período neonatal, principalmente de intercorrências infecciosas. Há diversos relatos de gestações a termo durante a terapia bloqueadora do TNF, com uso seguro desta até a 30ª semana. Em algumas casuísticas houve também relatos de abortos, doenças fetais e nascimentos prematuros, mas os autores dos estudos consideraram que as incidências desses eventos foram semelhantes às conhecidas em gestantes da população geral. Dado interessante vem de estudos nos quais bloqueadores do TNF foram usados em associação a Ig humana endovenosa semanas antes e após a ovulação para potencializar o sucesso gestacional em mulheres submetidas à fertilização *in vitro*. Houve acentuada melhora da taxa de gestação, bem como da porcentagem de nascidos vivos. Isso nos leva a pensar que a teratogenicidade seja um problema menor para a contraindicação dos imunobiológicos e que as consequências para o recém-nascido são as primeiras a serem consideradas.<sup>12,13-15</sup>

Há relatos de mínima excreção dos bloqueadores do TNF no leite materno. Teoricamente essas moléculas proteicas serão degradadas no tubo digestivo do bebê, fazendo que a lactação possa ser considerada segura e o uso da medicação retomado no pós-parto.<sup>12,13-15</sup>

Não há dados suficientes com relação às outras classes de imunobiológicos.<sup>12,13-15</sup>

## COMBINAÇÃO DE IMUNOBIOLOGICOS

Desde o início do uso dos imunobiológicos, a questão sobre a possibilidade de combinação destes sempre teve resposta negativa, principalmente pelo risco de eventos adversos infecciosos, sem aumento de eficácia.

## TEMPO DE TERAPIA E ESQUEMAS DE RETIRADA

Não há consenso sobre o tempo pelo qual deve ser mantida a terapia imunobiológica. Apresentaremos o que consideramos adequado. Consideramos um tempo mínimo de 2 anos com a doença reumática controlada antes de iniciar a redução de dose. Não aconselhamos interrupção brusca. Para os casos de infliximabe, abatacepte e tocilizumabe sugerimos redução da dose por infusão, mantendo o intervalo entre infusões, podendo-se suspender quando atingir a metade da dose mínima recomendada. Para adalimumabe e etanercepte sugerimos o aumento do intervalo entre doses, podendo interrompê-los quando chegar a um intervalo entre doses de, respectivamente, 6 e 3 semanas. Caso a doença persista sem atividade, 1,5 ano é um período razoável até a retirada total. Com relação ao rituximabe, por algum tempo foi aceito repetir um ciclo de infusões somente se a doença voltasse a apresentar atividade. Essa conduta é válida para os casos de LES. Para AR, a conduta preconizada atualmente é repetir os ciclos de infusão por 5 vezes, com intervalo entre ciclos de 6 a 8 meses. A retirada da terapia por remissão não é comum. Quando se tratar de usos *off label*, sugerimos seguir as recomendações de retirada dos usos aprovados.<sup>1,2</sup>

Quando a descontinuidade da terapia é por falha ou perda de eficácia, deve-se respeitar um tempo mínimo desde a última aplicação antes de iniciar novo imunobiológico. Esse tempo deve ser baseado na meia-vida média da droga (Tabela 45.1). Sugerimos um período mínimo de 3 a 4 meias-vidas.

## COMPARAÇÕES DE EFICÁCIA E SEGURANÇA ENTRE BIOLÓGICOS

Dispomos de estudo comparativo direto (*head-to-head*) entre abatacepte subcutâneo 125 mg/semana e adalimumabe na dose habitual em pacientes de AR com falha ao MTX, mostrando que eficácia, segurança e progressão radiográfica foram semelhantes, com menor incidência de reações no sítio de aplicação em pacientes recebendo abatacepte. Outros estudos comparativos diretos são escassos e com limitado número de pacientes. Dessa forma, a comparação entre biológicos é feita de forma indireta por meio de metanálises, as quais estão disponíveis para AR, EA e artrite psoriásica (AP).<sup>1,2,12,13-15</sup>

- **Artrite reumatoide:** os 5 bloqueadores do TNF mostraram eficácia semelhante em indivíduos com falha à terapia com DMDCs não biológicos. Alguns estudos mostraram melhor segurança global com etanercepte, com destaque para menor incidência de infecções, além de apontarem menor descontinuidade desta terapia por eventos adversos. Quando comparados com os bloqueadores do TNF, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe apresentaram a mesma eficácia



contra placebo em indivíduos com falha às DMDCs não biológicas. Quando da falha do primeiro bloqueador do TNF (o que ocorre em torno de 40% dos casos), a eficácia do segundo bloqueador ocorreu em torno de 50% dos casos, semelhante à de qualquer outro das 3 classes disponíveis quando usados após a falha de um bloqueador do TNF.<sup>1,2,12,13-15</sup>

- **Espondiloartrites:** os estudos com infliximabe, etanercepte e adalimumabe mostraram semelhança de eficácia e eventos adversos, com exceção para os casos associados a manifestações intestinais e uveítes, em que o etanercepte foi inferior.<sup>1,2,12,13-15</sup>

## IMUNOBIOLÓGICOS EM ESTUDO

### BLOQUEADORES DA INTERLEUCINA-1

O rilonacepte, uma proteína fusionada constituída pelo receptor de IL-1 e uma porção Fc de IgG1, e o canakinumabe, um anticorpo monoclonal humano contra IL-1 $\beta$ , estão em fase III de estudos clínicos para AIJ, com demonstrada eficácia. O reconhecimento da IL-1 como importante citocina envolvida nos ataques de gota levou ao estudo dos bloqueadores da IL-1 como possível terapia – o rilonacepte tem sido testado em indivíduos com gota refratária à associação de medicações convencionais, mas tem enfrentado resistência por tratar-se de terapia cara e realmente indicada para reduzido número de pacientes.<sup>1,6,7</sup>

### TERAPIA ANTICÉLULA B

O ocrelizumabe e o ofatumumabe, respectivamente humanizado e humano, estão em fase II/III de ensaios clínicos para AR; ambos falharam em mostrar eficácia e segurança para tratamento do LES. Já o estudo fase II com epratuzumabe mostrou redução da atividade da doença e do uso de corticosteroides; há um estudo em fase III também para tratamento do LES.<sup>1,6,7</sup>

### BLOQUEADORES DA INTERLEUCINA-6

Dois anticorpos monoclonais humanos, o sirukumabe contra a IL-6 e o sarilumabe contra o IL-6R, estão em fase II/III de estudos clínicos para AR.<sup>1,6,7</sup>

### TERAPIA ANTI-BLYS

Em estudos fase II/III estão o atacicepte, uma proteína fusionada composta por um dos receptores do BLYS, o ativador transmembrana e modulador do cálcio interativo do ligante da ciclofilina (TACI), a porção Fc de IgG1 e o tabalumabe, um anticorpo monoclonal humano contra o BLYS. O atacicepte mostrou-se efetivo para o tratamento do LES, inclusive das manifestações renais em alguns pacientes, mas o estudo teve que ser interrompido por elevada incidência de eventos infecciosos graves; um segundo estudo fase III com paciente com LES ainda prossegue. Já o tabalumabe teve seu estudo fase III em AR interrompido por falta de eficácia, mas o mantém para LES, sem resultados divulgados até o momento.<sup>1,6,7</sup>

### ANTI-INTERLEUCINA-12/23

O ustekinumabe, em estudo clínico fase III mostrou importante melhora em artrite, dactilite e entesite de pacientes com APs; novo estudo em pacientes com APs resistente a bloqueadores do TNF está em andamento, podendo o ustekinumabe tornar-se uma real opção na falha destes.<sup>1,6,7</sup>

### ANTI INTERLEUCINA-17

O bloqueador de IL-17 $\alpha$  em fase II de estudos clínicos é o sekukinumabe, um anticorpo monoclonal humano – já foi testado para AR, EA, uveítes não infecciosas e APs, em alguns casos não alcançando o objetivo primário dos estudos (eficácia), mas com observada melhora clínica e bom perfil de segurança, justificando, segundo os autores dos estudos, novas pesquisas e expectativa de uso clínico posterior.<sup>1,6,7</sup>

### ANTIFATOR ESTIMULANTE DE COLÔNIA DE GRANULÓCITOS E MACRÓFAGOS

O mavrilimumabe foi testado em fase II em pacientes com AR, tendo mostrado redução da atividade da doença estatisticamente superior à do placebo.<sup>1,6,7</sup>

## IMUNOGLOBULINAS

As preparações de Ig humana para tratamento das doenças autoimunes e das imunodeficiências devem ser constituídas de pelo menos 98% de IgG, sendo os outros 2% considerados impurezas (IgA e IgM). São obtidas do sangue de pelo menos 5 mil doadores, chegando a 15 mil em algumas preparações. Para tratamento de doenças autoimunes, em que tem efeito um imunomodulador, espera-se a maior diversidade possível de IgG para se ter a maior chance de especificidade contra antígenos (entendam-se autoanticorpos, superantígenos, moléculas reguladoras da inflamação etc.) envolvidos na lesão tecidual.<sup>17,18</sup>

Foge ao objetivo do capítulo o detalhamento sobre todos os mecanismos de ação das IgG, por isso citaremos os de maior interesse, dividindo-os em mediados pelas porções Fab ou Fc. Os primeiros carregam os efeitos de anticorpos naturais, anticorpos anti-idiotípicos, anticorpos contra superantígenos, anticorpos contra moléculas regulatórias (citocinas, moléculas de superfície de linfócitos etc.), efeitos antiproliferativos e efeitos em adesão e ativação celulares. Os últimos, mediante a ação nos receptores gama de Ig, são responsáveis por inibição de fagocitose e da citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos, modulação da produção de anticorpos, bloqueio do acesso de imunocomplexos ao receptor de Fc (o que leva à depuração de autoanticorpos) e inibição da deposição de complemento ativado.<sup>17,18</sup>

Temos 2 usos aprovados de interesse para a reumatologia: na púrpura trombocitopênica idiopática e na anemia hemolítica autoimune. Utilizamos Igs endovenosas nas condições de plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune, em ambas quando os casos forem graves o suficiente para pôr em risco a vida, associadas às doenças reumáticas autoimunes nas quais não houve resposta satisfatória à corticoterapia, ou quando esta



é contraindicada (p. ex., na concomitância de processo infeccioso). Os demais usos são *off label*. Em todas as situações, usamos a dosagem de 1-2 g/kg mensalmente, aplicados em 2 a 5 dias, pelo grande volume final da solução (habitualmente 5 g/100 mL) e pela velocidade de infusão (< 100 mL/hora). É habitual o uso por 6 meses, mas algumas doenças são refratárias a ponto de necessitarem de uso mais prolongado.<sup>17,18</sup>

As indicações *off label* mais comuns são: dermatomiosite refratária, forma catastrófica da síndrome antifosfolípide, vasculites refratárias relacionadas ao ANCA, polirradiculopatia inflamatória associada às doenças reumáticas autoimunes, uveíte não infecciosa (autoimune) refratária, síndrome de ativação macrófaga e vasculites associadas à AR e ao LES.<sup>17,18</sup>

Quanto maior a pureza, menor a chance de reações anafiláticas, quase sempre associadas à presença de IgA. Por tratar-se de material oriundo de diversos doadores, o risco de reações infusionais justifica o uso de anti-histamínicos como pré-medicação. Cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal, pois a infusão pode levar à descompensação desses quadros, bem como a pressão arterial deve ser monitorada durante todo o processo. Os principais eventos adversos durante a infusão são cefaleia, dor lombar, mialgia, calafrios, náuseas, urticária e angioedema. Outros eventos raros, mas que merecem relato pela gravidade, são: hemólise aguda, convulsões, acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), infarto agudo do miocárdico (IAM), vasculite cutânea e transmissão de agentes infecciosos (vírus da imunodeficiência humana [HIV], vírus da hepatite B [HBV], vírus da hepatite C [HCV] e príons).<sup>17,18</sup>

## NOVAS DROGAS NÃO IMUNOBOLÓGICAS

Uma nova classe de drogas surgiu na última década: os inibidores de quinases celulares. Até o momento estão em estudo inibidores da quinase *janus* e da tirosina quinase esplênica. Essas quinases estão envolvidas em processos citoplasmáticos de transmissão da informação até o núcleo, participando de diversas vias inflamatórias em macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Assim, essas drogas têm um potencial teórico de uso em diversas doenças autoimunes. Uma característica que pode ser vantajosa para alguns pacientes é o fato de, por serem pequenas moléculas, serem usadas por via oral. Os estudos mais avançados no momento são em pacientes com AR.<sup>19,20</sup>

O fostamatinibe é o inibidor da tirosina quinase esplênica em estudos fase II. Foi usado na dose de 100 mg de 12 em 12 horas, mostrando-se eficaz em pacientes com AR que falharam à terapia com MTX, mostrando resposta superior à do placebo. No estudo em que foi usado para pacientes que falharam à terapia imunobiológica (bloqueadores do TNF, rituximabe e abatacepte) não mostrou eficácia superior ao placebo.<sup>19,20</sup>

O tofacitinibe, um inibidor da quinase *janus*, apresenta 2 estudos em fase III concluídos. O primeiro testou as doses de 5 e 10 mg de 12 em 12 horas em pacientes que haviam falhado ao MTX. Foi testado contra placebo e adalimumabe, tendo eficácia superior à do placebo e semelhante à do adalimumabe. O segundo estudo comparou a eficácia contra placebo em pacientes que falharam ao MTX, mostrando a superioridade da droga. Os principais eventos adversos foram queda da hemoglobina > 2 g% em 2,5% dos

pacientes, infecções graves em 2,9% e elevação dos níveis séricos de creatinina (> 33% do basal) em 12,2%. A medicação foi aprovada para AR pela Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora norte-americana, no final de 2012.<sup>19,20</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Só será possível oferecer aos pacientes o benefício que essas terapias representam se os reumatologistas tiverem suficiente conhecimento técnico e científico sobre as doenças reumáticas. Infelizmente temos visto número não desprezível de indivíduos recebendo terapia imunobiológica sem a devida indicação, muitas vezes pelo não seguimento das recomendações mínimas de tratamento não biológico e, o que nos parece pior, pelo uso em situações nas quais o paciente não tem uma doença reumática autoimune que a justifique (em especial, casos de osteoartrite nodal, fibromialgia, lombalgias não inflamatórias e osteoartrite de coluna). Essas são situações de grande ônus – para o paciente, porque não terá benefício e ficará submetido ao risco dos eventos adversos, e para o sistema público de saúde, que paga por grande parte dos tratamentos.

Um ponto importante para o médico e para o paciente quando da decisão de indicar uma terapia imunobiológica é com relação ao tempo necessário para a resposta clínica. O paciente deve ser previamente orientado sobre esse tempo, pois reduz a ansiedade e melhora a adesão ao tratamento. A Tabela 45.3 compara os imunobiológicos com relação ao tempo médio necessário para resposta clínica perceptível por médico e paciente. Nela, também sugerimos um tempo mínimo de tratamento antes de se considerar falha da medicação.

A perda de eficácia é outro evento comum para essas medicações, mais comumente vista com os bloqueadores do TNF, embora isso possa refletir somente o maior tempo de uso e o maior número de tratamentos. Não há dados exatos sobre perda de eficácia, mas globalmente os imunobiológicos levam a controle da doença reumática autoimune em 60%-70% dos casos, com queda para perto de 50% no primeiro ou segundo ano (dado relativo à AR), sendo frequente a necessidade de aumento da dose quando a droga permite. A perda de eficácia não é completamente compreendida, mas atribuí-la somente ao aparecimento de anticorpos antidroga nos parece por demais simplista. Parte da frustração crescente com as drogas disponíveis vem da euforia inicial – compreensível, pois, sem dúvida, representam avanço no controle de inflamação e sintomas, qualidade de vida e preservação funcional – com resultados de estudos em que o desfecho primário não vai de encontro às expectativas da clínica diária. Não teremos sucesso se dispusermos de uma medicação que leve à melhora de 70% dos sinais, dos sintomas e dos exames laboratoriais somente em 20% a 30% dos pacientes. Esse é o resultado dos estudos clínicos para essas drogas. A prática clínica diária é diferente, seja pelas expectativas, seja pelo não controle das características clínicas dos pacientes e das diversas outras variáveis que influenciam a resposta.<sup>1,2</sup>

Apesar disso, não são frequentes os casos de pacientes que não obtêm sucesso qualquer que seja a terapêutica. Isso nos leva a pensar que o processo de escolha da droga precisa ser mais eficiente, ou seja, o tratamento necessita de individualização crescente. Não dispomos dessa individualização nos dias de hoje, e



não sabemos se um dia ela chegará, a despeito do emprego da investigação molecular em conjunto com dados clínicos.

Por fim, devemos dar crédito às sociedades de reumatologia de diversos países pelo esforço na manutenção de registros acerca do uso de imunobiológicos. Apesar de registrarem condições com menos controle do que os estudos clínicos, dão-nos informações mais próximas da realidade. Muitas das respostas que ainda não possuímos podem vir desses esforços.

**TABELA 45.3** Tempo necessário para início de resposta clínica e tempo mínimo para avaliar eficácia

	Bloqueadores do TNF	Rituximabe	Abatacepte	Tocilizumabe
Início de resposta	4 semanas	4-8 semanas	8 semanas	2 semanas
Avaliação de eficácia	4-6 meses	4 meses	6 meses	4 meses

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013; 11:88.
- Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 2):ii2-34.
- Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(12):2252-61.
- Solomon GE. T-cell agents in the treatment of rheumatoid arthritis – 2012 update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012; 70(3):191-4.
- Woodrick RS, Ruderman EM. IL-6 inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis and other conditions. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012; 70(3):195-9.
- Pisetsky DS, Ward MM. Advances in the treatment of inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26(2):251-61.
- Kok MR, Tak PP. Taking advances from bench to bedside during the last decade. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; 26(2):225-36.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al; Sociedade Brasileira de Reumatologia. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(2):158-83.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al; Sociedade Brasileira de Reumatologia; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(2):141-57.
- Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VJ et al. Recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(3):242-57.
- Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13(3):361-76.
- Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(Suppl 6):vi37-43.
- Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38(4):727-4517.
- Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(1):4-23.
- Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB et al; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(4):474-95.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(2):152-60.
- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(3):176-89.
- Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012; 367(21):2015-25.
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 2):ii111-5.
- O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(3):173-82.



## Reabilitação em doenças reumáticas

Jamil Natour

Sandra Mara Meireles

Anamaria Jones

Os objetivos da reabilitação em reumatologia são: prevenção da disfunção, restauração e/ou manutenção da função, diminuição da dor e da incapacidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes reumáticos. Essas metas podem ser alcançadas por meio da melhoria da amplitude de movimento (ADM), da força muscular, da capacidade aeróbica, da vida profissional e da autoimagem, além da educação do paciente. Grande número dessas intervenções tem base científica, mas muito ainda é feito com base na experiência pessoal ou da comunidade dos profissionais de saúde.<sup>1</sup>

A equipe de reabilitação em reumatologia deve, idealmente, ser formada por reumatologista, fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, educador físico, ortopedista, fonoaudiólogo, nutricionista, enfermeira, psicóloga e assistente social. Quanto mais precocemente for iniciado o tratamento, melhor será o prognóstico para os pacientes.<sup>1,2</sup>

Vários métodos são utilizados para avaliar o paciente antes do início do tratamento, com o objetivo de planejar a estratégia a ser adotada e acompanhar a evolução, medindo o impacto das intervenções realizadas. Na Tabela 46.1 apresentamos alguns desses instrumentos de avaliação, e, na Tabela 46.2, algumas das intervenções terapêuticas utilizadas para a reabilitação de pacientes reumáticos.<sup>1,3,4</sup>

Ao realizar o tratamento de reabilitação do paciente reumático, devemos considerar dois conceitos fundamentais: proteção articular e conservação de energia. A orientação para proteção articular é particular para cada articulação, devendo-se sempre respeitar o limite da dor. Quando qualquer atividade ou exercício provoca dor, deve-se diminuir sua intensidade ou frequência, ou mesmo abandoná-la. O uso de bengalas ou outras órteses, a orientação ergonômica e a divisão do trabalho entre diversas articulações podem diminuir a sobrecarga nas estruturas mais afetadas pela doença. O paciente reumático tem, potencialmente, menor disponibilidade de energia e custo energético maior para exercer suas atividades.<sup>5-8</sup>

Vários são os motivos que levam ao aumento do consumo de energia nos pacientes reumáticos, entre eles: diminuição da

massa muscular e da velocidade de sua contração, o que reduz a energia cinética; articulações inflamadas e instáveis; postura e marcha inadequada. Como resultado desse balanço desfavorável, o paciente deve racionalizar o dispêndio de energia para que possa exercer suas atividades da vida diária (AVDs), sem esgotar as energias no meio de uma tarefa ou no meio do dia. Conselhos simples, como deslizar objetos em vez de levantá-los, intercalar períodos de descanso durante o dia e não concentrar as atividades mais fatigantes em um mesmo dia, podem promover melhoria da qualidade de vida e da produtividade do indivíduo.<sup>5,7</sup>

Outra medida utilizada é o repouso, que pode ser sistêmico ou localizado em uma articulação ou região. O repouso diminui a inflamação, a dor e a contratura, devendo ser realizado intercalado com atividades que não piorem a dor. No entanto,

**TABELA 46.1** Instrumentos de avaliação para reabilitação de pacientes reumáticos

Medida	Instrumento
Força muscular	Dinamômetro isocinético Dinamômetros para preensão e para pinça Cálculo da repetição máxima
Qualidade de vida	SF-36 OPAQ FIQ
Função	HAQ WOMAC BASFI DASH Roland-Morris Escala de Berg
Dor	Escala visual e analógica
Amplitude de movimento	EPM-ROM Goniometria
Capacidade aeróbia	Ergoespiometria



**TABELA 46.2** Intervenções terapêuticas para reabilitação do paciente reumático

Intervenções terapêuticas
Exercícios isométricos Exercícios isotônicos Exercícios isocinéticos Treinamento resistido progressivo
Educação Adaptações Proteção articular Conservação de energia
Orientações sobre atividades da vida diária Orientações sobre atividades da vida prática
Órteses Bengalas Palmilhas Coletes Talas
Treinamento de condicionamento aeróbio

é importante salientar que, se o repouso for prolongado, pode enrijecer estruturas periarticulares, comprometer a integridade da cartilagem, diminuir a capacidade cardiopulmonar, a massa óssea e a massa muscular, além de gerar problemas emocionais, às vezes de difícil solução, comuns entre pacientes com lombalgia, por exemplo.<sup>6,9</sup>

Os exercícios são as intervenções físicas mais importantes na reabilitação do paciente reumático. Diversas técnicas podem ser utilizadas, dependendo da identificação das necessidades de cada paciente; no entanto, ainda são poucos os estudos que comparam diferentes modalidades de exercícios para uma mesma situação clínica.

Os exercícios podem ser realizados de forma ativa ou passiva. Os exercícios passivos são úteis, sobretudo para manter ou ganhar ADM, mas têm indicação limitada em reumatologia, sobretudo pelo risco de ultrapassar o limite oferecido pela dor. Os exercícios ativos podem ser isométricos, isotônicos ou isocinéticos. Os exercícios isométricos são úteis para manter o trofismo muscular, quando o repouso articular está indicado, mantendo e aumentando a força.<sup>10,11</sup> Os exercícios isotônicos são feitos com movimento articular e indicados para manter e aumentar a ADM, quando feitos sem carga, e para aumentar e manter a força muscular, quando feitos com carga. Os exercícios isocinéticos também são indicados para manter e aumentar a força, além de serem utilizados para melhorar a potência, a resistência e o trabalho muscular. São ainda pouco usados em reumatologia em razão do pequeno número de estudos realizados e do alto custo dos equipamentos.<sup>12,13</sup>

Além dos exercícios localizados, o condicionamento físico, com atividades de baixo impacto, é comprovadamente útil no tratamento da fibromialgia, da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso sistêmico e da lombalgia crônica.<sup>2,14-16</sup>

O treinamento resistido progressivo está surgindo como alternativa mais racional para a melhora da força na síndrome do impacto, osteoartrite e artrite reumatoide.<sup>17,18</sup>

A hidroterapia é um meio de tratamento bastante interessante, já que permite que os exercícios sejam feitos com baixo

impacto articular, podendo ser utilizada para pacientes reumáticos, trazendo melhora da força e função em algumas doenças como osteoartrite e artrite reumatoide.<sup>19-21</sup>

Deve-se estar sempre alerta para o excesso de exercícios, sobretudo se levarem a fadiga exagerada, aumento da fraqueza, diminuição da ADM ou aumento do inchaço articular. O aumento das cargas, frequências e intensidades dos exercícios deve ser feito gradualmente, à medida que o paciente evolui no programa.<sup>10,13</sup>

Durante o exercício, é sempre indicado proteger as articulações dos pacientes e realizá-lo em posicionamentos confortáveis, evitando provocar dor, sobrecarga articular ou fadiga.

Os exercícios indicados pelo fisioterapeuta devem ter continuidade com atividade esportiva adequada, que seja agradável e melhore a adesão do paciente ao tratamento físico. Deve-se evitar esportes de contato ou com alto impacto sobre o aparelho locomotor. Diversas técnicas são utilizadas, na dependência da identificação das necessidades de cada paciente, e ainda são poucos os estudos que comparam diferentes modalidades de exercícios para uma mesma situação clínica.<sup>2,3,11</sup>

A utilização dos meios físicos deve ser considerada dentro das limitações desses métodos, sobretudo nas artropatias inflamatórias. Assim, o calor pode aumentar o edema em articulação inflamada, e o frio piorar a isquemia em pacientes com esclerodermia e também precipitar cristais intra-articulares em pacientes com gota. Os meios físicos são úteis antecedendo os exercícios por promoverem relaxamento da musculatura ou diminuição da rigidez articular, porém alguns meios físicos podem causar diminuição da dor, fazendo com que o paciente não sinta eventuais lesões causadas pelo exercício exagerado. Deve-se considerar seu efeito efêmero em doenças que frequentemente são crônicas e progressivas. A maioria das revisões sistemáticas falha em mostrar benefícios com o uso de meios físicos como ultrassom, ondas curtas, TENS, *laser* de baixa intensidade e infravermelho.<sup>9,22-24</sup>

As órteses são úteis no manejo do paciente reumático e têm por objetivo diminuir a dor e a mobilidade, dar estabilidade, manter a articulação ou o segmento em melhor posição e/ou melhorar sua função. Incluem, entre outras, bengalas para proteger uma articulação do segmento inferior, talas para imobilização do punho na síndrome do túnel do carpo ou para posicionamento noturno de mãos reumatoides, cintas e coletes para as doenças da coluna vertebral e palmilhas para melhorar os sintomas de um pé reumatoide.<sup>8,25-28</sup>

As adaptações são frequentemente negligenciadas em nosso meio. A independência, a produtividade e o conforto do paciente e da própria família podem melhorar com medidas como remoção de obstáculos, elevação de cadeiras, de vaso sanitário e do leito, colocação de corrimãos, adaptações de utensílios do lar e do trabalho, a serem consideradas diante de cada caso.<sup>5,6</sup>

Finalmente, a educação do paciente e de familiares pode influenciar na evolução da doença. Para algumas doenças, já está documentado que pacientes bem informados evoluem melhor quando comparados a outros que desconhecem a história natural de sua doença e a estratégia terapêutica adotada. Os doentes chamados de enfrentadores têm melhor comportamento frente à doença e melhor evolução. É fundamental que o paciente participe do tratamento, auxiliando na sua escolha e, sobretudo,



possibilitando sua implementação, pois é ele o maior interessado.<sup>5,6,29,30</sup>

As intervenções de reabilitação são escolhidas a partir de uma avaliação adequada das necessidades e acometimentos de cada paciente e específicas para cada caso.<sup>1,4</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klokke M, Hagen KB, Kjekshus I, Bremander A, Hørslev-Petersen K, Vlieland TV et al. Development of a framework identifying domains and elements of importance for arthritis rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2012 May; 44(5):406-13.
- Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001984.
- Philadelphia panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions: overview and methodology. *Phys Ther*. 2001; 81(10):1629-40.
- Hurkmans EJ, van der Giesen FJ, Bloo H, Boonman DC, van der Esch M, Fluit M et al. Guideline Steering Committee. Physiotherapy in rheumatoid arthritis: development of a practice guideline. *Acta Reumatol Port*. 2011; 36(2):146-58.
- Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD003114.
- Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD003688.
- Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, Natour J. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(2):172-9.
- Silva AC, Jones A, Silva PG, Natour J. Effectiveness of a night-time hand positioning splint in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2008; 40(9):749-54.
- Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8(4):CD003008.
- Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23(1):CD000322.
- Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23(1):CD002822.
- Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD004259.
- Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2012; 51(3):519-27.
- Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17(4):CD003786.
- Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res*. 2010; 62(7):984-92.
- Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natour J. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003; 30(5):1060-9.
- Farr JN, Going SB, McKnight PE, Kastle S, Cussler EC, Cornett M. Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2010; 90(3):356-66.
- Lombardi Jr I, Magri AG, Fleury AM, Da Silva AC, Natour J. Progressive resistance training in patients with shoulder impingement syndrome: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(5):615-22.
- Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17(4):CD005523.
- Al-Qubaeissy KY, Fatoye FA, Goodwin PC, Yohannes AM. The effectiveness of hydrotherapy in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2013; 11(1):3-18.
- Silva LE, Valim V, Pessanha AP, Oliveira LM, Myamoto S, Jones A, Natour J. Hydrotherapy versus conventional land-based exercise for the management of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Phys Ther*. 2008; 88(1):12-21.
- Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2):CD002826.
- Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Wells G et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3):CD003787.
- Meireles SM, Jones A, Jennings F, Suda AL, Parizotto NA, Natour J. Assessment of the effectiveness of low-level laser therapy on the hands of patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(5):501-9.
- Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G et al. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD004018.
- O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD003219.
- Gomes Carreira AC, Jones A, Natour J. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study. *J Rehabil Med*. 2010; 42(5):469-74.
- Silva PG, Lombardi Jr I, Breitschwerdt C, Poli Araújo PM, Natour J. Functional thumb orthosis for type I and II boutonniere deformity on the dominant hand in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2008; 22(8):684-9.
- Gross AR, Aker PD, Goldsmith CH, Peloso P. Patient education for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000962.
- Ribeiro LH, Jennings F, Jones A, Furtado R, Natour J. Effectiveness of a back school program in low back pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(1):81-8.



## Infiltração

Rita N. V. Furtado

A punção articular é uma das práticas do reumatologista que auxilia a abordagem, tanto diagnóstica como terapêutica dos doentes reumáticos. As infiltrações intra-articulares foram introduzidas na reumatologia em 1951 e permanecem desde então como prática frequente do reumatologista.<sup>1</sup> Atualmente, a reumatologia intervencionista abrange uma série de procedimentos que vão desde as habituais infiltrações intra-articulares (IIAs) apendiculares com corticosteroides, radioisótopos ou ácido hialurônico, passando por infiltrações de articulações mais profundas, como coxofemoral, ombro e médio-pé, por infiltrações axiais, como peridurais, de articulações zigoapofisárias, foraminais e intradiscasais, até procedimentos diagnósticos invasivos, como biópsia sinovial, óssea, muscular e de glândula salivar. Todos esses procedimentos formam um conjunto de intervenções (Tabela 47.1) muito pertinentes à reumatologia por ter o aparelho musculoesquelético como o mais frequentemente

acometido pelas suas enfermidades e pela habilidade do reumatologista em lidar com a semiologia osteomusculoligamentar. Esses procedimentos “armam” o reumatologista no diagnóstico de casos difíceis e na otimização do seu tratamento.<sup>2-4</sup>

### INFILTRAÇÕES INTRA-ARTICULARES (IIAS) E PERIARTICULARES (IPAS)

As IIAs e IPAs podem ser realizadas às cegas no consultório médico ou com auxílio de imagem, habitualmente em ambiente hospitalar.<sup>2-4</sup>

Para o sucesso das IIAs, é necessário que o espaço intra-articular seja adequadamente atingido, e isso é facilmente comprovado quando se visualiza o refluxo de líquido sinovial (Figuras 47.1 e 47.2).

**TABELA 47.1** Principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos pertinentes à prática da reumatologia

Procedimentos diagnósticos		Procedimentos terapêuticos	
Intra-articulares	Periarticulares	Intra-articulares (IIAs)	Periarticulares (IPAs)
Artrocentese diagnóstica Biópsia sinovial	Biópsia de glândula salivar (BGS) Biópsia óssea Biópsia muscular	IIA com corticoides IIA com ácido hialurônico IIA com radioisótopos Lavagem articular	IPA com corticoide Injeção peridural com corticoide Punção-aspiração de calcificações Aponevrotomia por agulha (Dupuytren) Injeção de TBA para síndrome miofacial Injeção de forame vertebral com corticoide Injeção intradiscal com corticoide
Procedimentos às cegas		Procedimentos guiados por imagem	
A maioria dos procedimentos apendiculares Biópsias: sinovial, óssea, muscular, BGS Lavagem articular		Mais frequentemente com auxílio de: Fluoroscopia Ultrassonografia	

BGS: biópsia de glândula salivar; IIA: infiltração intra-articular; IPA: infiltração periarticular; TBA: toxina botulínica tipo A.





**FIGURA 47.1** Refluxo de líquido sinovial em IIA de punho.



**FIGURA 47.2** Refluxo de líquido sinovial em IIA de interfalangiana distal.

### INFILTRAÇÕES INTRA-ARTICULARES (IIAS)

As IIAs fazem parte do arsenal terapêutico para o tratamento local das sinovites crônicas refratárias. Esses procedimentos são também conhecidos como “sinovectomias químicas”, “sinoviorrese”, “sinoviólise” ou, ainda, “sinovioterapia” e têm como objetivo destruir ao máximo a sinóvia doente, por enfermidades inflamatórias, proliferativas ou de depósito.<sup>5</sup>

Apesar de muito frequentes na prática do reumatologista, existem poucos trabalhos controlados e prospectivos que avaliem a sua efetividade. Sem dúvida, a grande maioria das IIAs foi e continua sendo realizada com corticosteroides (principalmente o hexacetonide de triancinolona – fármaco abordado melhor no tópico “Drogas mais utilizadas”), que por sua vez são drogas habitualmente usadas por outras vias no controle da atividade inflamatória articular.<sup>6,7</sup>

Apesar de alguma discordância entre os autores, existem indicações universalmente aceitas para a utilização da IIA em pacientes com doença articular inflamatória crônica:<sup>2,3,6</sup>

- Controle de sinovite pauciarticular.
- Controle das articulações residuais mais inflamadas dentro de um cortejo de atividade poliarticular em pacientes portadores de doença inflamatória articular crônica.
- Teste terapêutico quando não há certeza da causa da dor articular.
- Dor articular refratária em pacientes com contraindicação absoluta de protetização pelos riscos clínicos da cirurgia.
- Quando se deseja postergar a protetização da articulação.

Existem situações nas quais se observa falha da IIA. Como causa de falha no procedimento, existem algumas condições potenciais:<sup>2,3,6</sup>

- Técnica inadequada com perda do fármaco para o meio extra-articular.
- Presença de septos intra-articulares dificultando a difusão uniforme esperada da droga na cavidade intra-articular.
- Uso do fármaco inadequado (como corticosteroide de curta duração).
- Doença com atividade sistêmica ou poliarticular exuberante em que apenas uma articulação seja infiltrada.

Como em qualquer procedimento invasivo, existem algumas complicações que podem estar associadas à IIA (principalmente com corticosteroides atrofiantes). Segundo a literatura relacionada, as complicações mais frequentemente citadas seriam as seguintes: atrofia e/ou hipocromia cutânea (por extravasamento do fármaco para fora da articulação), ruptura de tendão, hemartrose, lesão neural, artrite séptica, aceleração da degeneração cartilágnea (ainda não confirmada por trabalhos controlados), sinovite autolimitada induzida pelo cristal de corticosteroide, calcificação periarticular (identificada por radiografia), osteonecrose (associação com IIA ainda não baseada em evidência científica) e paresia de musculatura periarticular.<sup>2,3,6</sup>

Efeitos sistêmicos são inegáveis, sobretudo com preparações solúveis de corticosteroides, sendo observada na prática médica a melhora da inflamação de articulações à distância, eosinopenia, detecção do fármaco infiltrado no plasma (principalmente se corticosteroide solúvel) e diminuição do cortisol plasmático após o procedimento.<sup>2,3,6,7</sup>

Quanto às complicações sistêmicas, os eventos mais citados são: rubor facial, cefaleia, reação de hipersensibilidade ao corticosteroide (raro) ou ao veículo, metrorragia e, anedoticamente, hipercortisolismo.<sup>2,3,6</sup>

As contraindicações para a realização de uma IIA são as seguintes:

- **Absolutas:** artrite séptica, bacteremia, celulite periarticular, hipersensibilidade ao veículo da medicação injetada, fratura osteocondral, prótese articular, osteomielite adjacente, endocardite bacteriana e distúrbios graves de coagulação.
- **Relativas:** terapia anticoagulante, instabilidade articular, diabetes *mellitus* não controlado, hemartrose e úlceras de decúbito.

A duração do efeito benéfico da IIA com corticosteroide é indefinida, e muitos trabalhos lançam dados divergentes de acordo com variáveis como idade e repouso articular. Em IIA com corticosteroide microcristalino demonstrou-se manutenção da ação desse procedimento por um período de 90 dias<sup>8</sup> a até 7 anos (em casos de pacientes poli-infiltrados).<sup>9</sup> Em crianças com artrite reumatoide juvenil (ARJ), existem relatos provenientes de trabalhos abertos que demonstram manutenção da melhora da sinovite pós-IIA em 60%-82% dos pacientes por



mais de 6 meses, de 45%-67% por mais de um ano e de 58% de melhora por mais de 2 anos.<sup>3</sup>

Pelo receio de potencialização na degeneração articular (dado ainda não confirmado por evidência científica), alguns autores recomendam um intervalo de pelo menos 3 meses entre IIAs em uma mesma articulação.<sup>10</sup>

A superioridade da IIA monoarticular com corticosteroide (hexacetonide de triancinolona) em relação ao seu uso sistêmico foi confirmada quanto a promover melhora rápida e consistente de variáveis articulares locais (dor, edema e rigidez matinal no joelho), sem provocar efeitos colaterais locais ou comprometer variáveis sistêmicas.<sup>11</sup> A superioridade da poli-infiltração com corticosteroide sobre a administração sistêmica da droga já havia sido sugerida em pacientes com AR pelos trabalhos abertos realizados por McCarty *et al.* (1972, 1995)<sup>9,12</sup> e Proudman *et al.* (2000).<sup>13</sup>

Essa superioridade foi confirmada no estudo controlado de Furtado *et al.* (2005), que concluiu que a poli-infiltração com corticosteroide em pacientes com artrite reumatoide foi superior ao seu uso sistêmico, a médio prazo, quanto à variação da dosagem sérica do ACTH, ao menor número de articulações dolorosas e de efeitos colaterais sistêmicos, à atividade da doença segundo o paciente, e a curto prazo, para os critérios de melhora da atividade da doença segundo o ACR (20%, 50% e 70%).<sup>14</sup>

## INFILTRAÇÕES PERIARTICULARES (IPAS)

As IPAs podem ser um recurso valioso no tratamento de reumatismos de partes moles refratários ao tratamento sistêmico ou mesmo a primeira escolha em certas situações. É útil, também, na abordagem de distúrbios inflamatórios refratários periarticulars nervosas (Tabela 47.2). Nesses procedimentos, o reparo anatômico a ser atingido não é a cavidade articular, mas estruturas periarticulares, como bursas, bainhas tendíneas, ênteses e fâscias ou perinervos.<sup>4,15</sup>

Para maior praticidade no momento da intervenção, ao contrário da maioria das infiltrações intra-articulares, a droga injetada (habitualmente corticosteroide não atrofante) pode já estar misturada a lidocaína a 2% sem vasoconstritor, na mesma seringa. O repouso da região infiltrada por 48 h após a intervenção também deve ser aconselhado.<sup>4,15</sup>

Procedimentos mais simples, como os já citados, podem ser realizados após antisepsia comum. No entanto, procedimentos periarticulares mais complexos, como injeções peridurais e foraminais com corticosteroide, devem ser realizados com o maior rigor possível de antisepsia (material estéril e médico paramentado).<sup>4,15,16</sup>

## DROGAS MAIS UTILIZADAS NAS INFILTRAÇÕES OSTEOARTICULARES

### CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides, com suas propriedades anti-inflamatórias e antiproliferativas, bem como sua capacidade de atrofiar a sinóvia, é a medicação mais utilizada para a realização de IIAs.<sup>2,3,6</sup>

Os mecanismos de ação local atribuídos aos corticosteroides e pelos quais se justifica o seu uso intra-articular no combate local da atividade inflamatória são os seguintes: diminuição da angiogênese e da migração dos neutrófilos para a cavidade articular; redução da liberação de enzimas lisossômicas provenientes dos neutrófilos; inibição da produção de superóxidos locais; supressão de genes moduladores da destruição celular; inibição das enzimas ciclo/lipoxigenase; diminuição da produção de collagenase; aumento da produção de proteoglicanos.<sup>2,3,6</sup>

O efeito das IIAs com corticosteroides em pacientes com AR foi observado inicialmente com muitas apresentações, como dexametasona, acetato de metilprednisolona, acetato e fosfato de betametasona e acetato de prednisolona.<sup>2,3,6</sup>

Com o domínio da técnica e o melhor entendimento da biodisponibilidade intra-articular dos corticosteroides, percebeu-se que o efeito da IIA era mais duradouro quanto maior fosse o tempo de permanência da droga no ambiente intra-articular e que esse tempo estava diretamente relacionado com a insolubilidade do corticosteroide.<sup>2,3,6</sup> Surgiram então, na década de 1960, os ésteres de triancinolona, que são corticosteroides sintetizados a partir da introdução de um composto fluorado à prednisolona, conferindo maior potência, e de um sal acetonado, que diminui a solubilidade e prolonga sua ação.<sup>17</sup> Existem sob a forma de acetonide, diacetone e hexacetone e, por serem os corticosteroides com a menor solubilidade (Tabela 47.3), possuem maior tempo de ação e melhor resposta para o uso intra-articular.<sup>6,10</sup>

O hexacetone de triancinolona (HT) apresenta solubilidade de 0,000-0,0004% em água a 25°C e completo *clearance* da cavidade articular em período superior a duas semanas. A dose de equivalência, quando comparado à prednisona, é de 4:5, assim como o acetone de triancinolona (AT) e a metilprednisolona. Entretanto, apresenta o inconveniente de não poder ser administrado por via intramuscular nem por via endovenosa. Já o acetone de triancinolona (AT) pode ser usado por via intramuscular (IM).<sup>6,10</sup>

A absorção sistêmica do corticosteroide é inegável, e existem relatos de eventos como *flushing* facial, cefaleia, reação de

**TABELA 47.2** Infiltrações periarticulares: estruturas mais frequentemente beneficiadas

Bursas	Bainhas tendíneas	Ênteses	Fâscias	Espaços
Subacromial	Tendões do manguito rotador	Ângulo da escápula	Palmar (doença de Dupuytren)	Túnel do tarso
Olecraneana	Tendão do extensor longo e abdutor curto do polegar	Epicôndilo lateral	Plantar	Túnel do carpo
Trocantérica	Tendão flexor do dedo	Epicôndilo medial		Espaço peridural
Isquiática	Tendão patelar	Tuberosidade da tíbia		Forame vertebral
Pré-patelar	Tendão extensor ulnar do carpo	Calcâneo		
Pré-aquiliãna	Tendão tibial posterior			
Intermetatársicas	Tendões fibulares			
	Tendão calcâneo			



**TABELA 47.3** Solubilidade de alguns corticosteroides utilizados em IIA<sup>6,10</sup>

Corticosteroide	Solubilidade (% wt/vol)
• Acetato de hidrocortisona	0,002
• Acetato de metilprednisolona	0,001
• Terbutato de prednisolona	0,001
• Acetato de triancinolona	0,004
• Hexacetonide de triancinolona	0,0002

IIA: infiltração intra-articular.

hipersensibilidade ao corticosteroide (raro) ou ao seu veículo, metrorragia e hipercortisolismo após IIA.<sup>2,3,6</sup>

Em estudo de farmacocinética pós-IIA, observou-se que a média de tempo de permanência intra-articular do HT, do AT e da betametasona é, respectivamente, 6 dias, 3,75 dias e 2,8 dias. Detectou-se nível sérico de triancinolona e de betametasona após a IIA, respectivamente, por 15 dias e 6,3 dias, observando-se *clearance* total da articulação de todas as três drogas. Após três dias da IIA, somente 35%-40% da dose de hexacetonide de triancinolona é absorvida do ambiente intra-articular em comparação com 58%-67% de acetone de triancinolona e 78% de betametasona.<sup>18</sup>

Apesar de o procedimento de IIA ser utilizado há mais de cinco décadas e o HT ser conhecido como a melhor opção para essa modalidade terapêutica, são poucos os trabalhos comparando a IIA de corticosteroides a outros tratamentos sistêmicos, por via oral ou parenteral. A maioria deles comparou o uso do HT com outros corticosteroides, como succinato de hidrocortisona, AT, metilprednisolona e prednisolona, e demonstraram superioridade inquestionável do HT em relação à intensidade e duração do efeito na melhora da sinovite em pacientes com AR, assim como menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos.<sup>2,3,6</sup>

Outros trabalhos controlados com HT em pacientes reumatóides compararam o efeito dessa droga apenas em relação ao uso intra-articular de outros fármacos não corticosteroides com ação anti-inflamatória ou antiproliferativa sinovial, mais uma vez demonstrando a superioridade do HT na maioria das variáveis estudadas,<sup>2,3,6,16</sup> com exceção episódica à rifampicina.<sup>19</sup>

A IIA com corticosteroide é procedimento muito comumente realizado na prática médica também em articulações com osteoartrite. São inúmeros os estudos controlados ou não que avaliaram a efetividade desse procedimento nessa enfermidade, principalmente em joelhos. Os resultados desse arsenal de informações podem ser resumido em metanálise recente na qual se conclui que a IIA com corticosteroide é benéfica para o tratamento da osteoartrite de joelhos, principalmente a curto prazo, e sem efeitos colaterais importantes, sendo o efeito do HT superior ao da betametasona para esse procedimento.<sup>20</sup>

Apesar do temor de pacientes e médicos quanto ao aumento da condrólise articular pelo uso inadequado da IIA com corticosteroide, não existem estudos controlados prospectivos que confirmem essa relação. Em estudo controlado randomizado duplo-cego, Raynaud *et al.*, em 2003,<sup>21</sup> realizaram IIA com acetone de triancinolona *versus* salina a cada três meses em joelhos de pacientes com osteoartrite por dois anos. Observou-se superioridade para o grupo no qual foi

usado corticosteroide e não se evidenciou diferença na evolução radiológica entre os dois grupos.

A efetividade da IIA com hexacetonide de triancinolona tem sido de grande interesse para o Grupo de Reumatologia Intervencionista da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina), onde são realizados estudos controlados e randomizados para a avaliação da efetividade de vários procedimentos invasivos não cirúrgicos no sistema osteoarticular, além de atividades de ensino e assistência médica.

Na Tabela 47.4 são demonstradas as enfermidades, intervenções avaliadas e desfechos dos principais estudos com hexacetonide de triancinolona desse grupo de pesquisadores. Nesses estudos, todas as intervenções intra-articulares com corticosteroide, tanto em pacientes com AR como naqueles com osteoartrite, foram realizadas com hexacetonide de triancinolona.

Portanto, o benefício do uso do HT pela via intra-articular já é bem estabelecido se comparado a outros corticosteroides, bem como quando comparado a outros fármacos.

O uso de corticosteroide para a via periarticular não pode se basear nos mesmos conceitos da via intra-articular. Não se pode esquecer que o corticosteroide é por si uma droga atrofiante, cujo poder varia de acordo com sua apresentação. Pela via periarticular deve ser utilizado um corticosteroide de depósito pouco atrofiante, como betametasona, dexametasona, metilprednisolona ou acetone de triancinolona.<sup>4,15</sup> O hexacetonide de triancinolona jamais deve ser utilizado nas infiltrações periarticulares pelo risco real de provocar lesão de estruturas periarticulares (mesmo profundas) e cutâneas, devido a sua marcante característica atrofiante.<sup>4,6,15</sup>

## RADIOISÓTOPOS

A sinovectomia com o uso de radioisótopos (sinoviortese) foi utilizada pela primeira vez em 1952 e é amplamente usada na Europa. Como a cartilagem é naturalmente hipóxica e radorresistente, esse tipo de abordagem é interessante porque promove sinovectomia segura e mais agressiva, uma vez que essas substâncias são de pequeno tamanho (2-10 µm; facilidade para a fagocitose pelos sinoviócitos, menor escape extra-articular), capazes de emitir radiação beta e têm meia-vida curta.<sup>30</sup>

Os radiofármacos mais utilizados para a radiosinovectomia são o <sup>90</sup>Y (ítrio) – emissão de radiação b, penetração média tecidual de 3,6 mm, meia-vida de 3 dias, usado mais em grandes articulações; o <sup>186</sup>Re (rênio) – emissão de radiação b e g, penetração média tecidual de 1,1 mm, meia-vida de 4 dias, utilizado em médias articulações; o <sup>169</sup>Er (érbio) – emissão β, penetração média tecidual de 0,3 mm e meia-vida de 9 dias, usado em pequenas articulações.<sup>31,32</sup>

A principal indicação da radiosinovectomia é o tratamento da sinovite que não respondeu, pelo menos, a uma IIA com HT, principalmente em pacientes com AR. Ela pode ser utilizada também para o tratamento de outras artropatias refratárias (artrite hemofílica, artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, sinovite vilonodular pigmentar e sinovite persistente após colocação de prótese).<sup>31,32</sup>



**TABELA 47.4** Principais estudos prospectivos do Grupo de Reumatologia Intervencionista da Unifesp utilizando hexacetonide de triancinolona para infiltração intra-articular

Autores	Revista	Doença (n) articulações (n)	Intervenção	Desfechos	Superioridade
Furtado <i>et al.</i> <sup>14</sup>	J Rheumatol 2005	AR (70 pacientes) Cotovelos Punhos MCF Joelhos Tornozelos (253 articulações)	Poli-IIA (6-8) <i>versus</i> CEI M	Dor articular Atividade de doença Efeitos colaterais ACR 20,50,70%	Poli-IIA
Luz <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Ann Rheum 2008	AR (60 pacientes) Punhos (60)	IIA às cegas <i>versus</i> IIA por US	Dor articular Edema articular Função	Sem diferença entre os grupos
Lopes <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Clin Rheum 2008	AR (96 pacientes) Ombros Cotovelos Punhos MCP Joelhos Tornozelos (232 articulações)	IIA às cegas	Acurácia da IIA	Cotovelos (100%) Joelhos (100%)
Konai <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Clin Experim Rheum 2009	AR (60 pacientes) Joelhos (60)	Mono IIA <i>versus</i> CE IM	Dor articular Edema articular Rigidez matinal	IIA
Santos <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Clinics 2009	AR (60 pacientes) Joelhos (60)	IIA (HT isolado) <i>versus</i> IIA (HT+ <sup>153</sup> Sm)	Dor articular Edema articular Goniometria Função	Sem diferença entre os grupos
Parmigiani <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Clin Rheum 2010	OA (60 pacientes) Joelhos KL II e III (60)	IIA (HT isolado) <i>versus</i> Lavagem + HT	Dor articular Função Aval de melhora	Lavagem + HT (em pacientes KL III)
Santos <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Clin Rheum 2011	AR (90 pacientes) Joelhos (90)	IIA(HT isolado) <i>versus</i> IIA(HT+ <sup>153</sup> Sm) <i>versus</i> IIA (HT+ <sup>90</sup> Y)	Dor articular	IIA (HT+ <sup>90</sup> Y)
Furtado <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Ann Rheum 2008 (suppl)	AR (289 pacientes) Ombros Cotovelos Punhos MCF Joelhos Tornozelos (635 articulações)	Mono, pauci ou poli-IIA	Preditores de resposta à IIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IIA em cotovelo</li> <li>• IIA em MCF</li> <li>• Poli-IIA</li> <li>• IIA em paciente em uso de MTX</li> <li>• Dose alta de HT</li> </ul>
Ribeiro <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Arthritis Rheum 2011 (suppl)	OA (60 pacientes) Zigoapofisárias (180 articulações)	Poli-IIA (6) <i>versus</i> CEI M	Aval de melhora Uso de AINH Função	Poli-IIA
Pereira <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Ann Rheum 2012 (suppl)	AR (52 pacientes) Punhos (52)	IIA com HT Baixa dose (20 mg) <i>versus</i> alta dose (40 mg)	Dor articular Edema articular Goniometria Função	Sem diferença entre os grupos

Unifesp: Universidade Federal de São Paulo; AR: artrite reumatoide; IIA: infiltração intra-articular; poli-IIA: IIA poliarticular (6-8 articulações simultaneamente); CE: corticosteroide (acetone de triancinolona); IM: intramuscular; US: ultrassom; MCF: articulação metacarpofalângica; <sup>153</sup>Sm: radioisótopo Samarium hidroxipatita; OA: osteoartrite; KL: escala de graduação radiográfica de osteoartrite de Kellgren Lawrence (0 a IV); <sup>90</sup>Y: radioisótopo ítrio; MTX: metotrexato; HT: hexacetonide de triancinolona; AINH: anti-inflamatório não hormonal.

As vantagens da sinovectomia radioisotópica em relação à cirúrgica são menor custo, menor tempo de hospitalização e ser um procedimento menos invasivo e com menor número de complicações. A combinação de cirurgia e sinovectomia com <sup>90</sup>Y para sinovite vilonodular pigmentada extensa é considerada segura e efetiva.<sup>31,33</sup>

Antes de realizar a sinovectomia radioisotópica, algumas recomendações devem ser seguidas: intervalo de 2-6 semanas entre a radiosinovectomia e procedimentos como artroscopia ou cirurgia articular; repetição do procedimento em intervalo superior a 6 meses; intervenção em ambiente de medicina nuclear por profissional qualificado; seguir as normas de biossegurança



para manuseio do material radioativo; realizar o procedimento sob radioscopia, exceto para o joelho; uso concomitante do HT para evitar sinovite reativa e prolongar o tempo do fármaco na articulação; repouso articular com órtese após a intervenção por 48 h.<sup>34</sup>

Os efeitos adversos relatados na literatura são hemorragia local, infecções, necrose de partes moles, reações alérgicas e febre. São poucos os estudos controlados com sinovectomia radioisotópica, mas existem evidências da superioridade do <sup>169</sup>érbio e do <sup>186</sup>rênio em relação à infiltração com corticosteroide. Em metanálise com 2.190 articulações tratadas prospectivamente com sinovectomia radioisotópica (estudos de 1971-1999), observaram-se melhores resultados em pacientes hemofílicos com sinovite vilonodular pigmentada e em pacientes reumatóides sem alteração degenerativa.<sup>35</sup>

Apesar de muito utilizada na Europa, ainda não se confirmou a superioridade do conjunto de radioisótopos utilizados para esse fim em relação ao hexacetone de triancinolona, principalmente em se tratando dos radioisótopos <sup>90</sup>Y e <sup>153</sup>Sm.<sup>35-40</sup>

## VISCOSSUPLEMENTAÇÃO

A viscosuplementação é a utilização intra-articular de ácido hialurônico (AH), principalmente em pacientes com osteoartrite (OA). Tem como finalidade melhorar a concentração de AH e, consequentemente, restaurar a viscoelasticidade e as propriedades nociceptivas e anti-inflamatórias do líquido sinovial.<sup>41</sup>

O hialuronato de sódio é um polissacarídeo natural, formado pela repetição de duas unidades de dissacarídeos (ácido glicurônico e n-acetilglicosamina, ligados por pontes glicosídicas), que atuam como lubrificantes e como suporte viscoelástico. Atua inibindo a liberação de ácido araquidônico, diminui o metabolismo dos proteoglicanos e a produção de prostaglandinas E2 pelo estímulo da interleucina-1, assim como modula a proliferação, a migração e a fagocitose de leucócitos.<sup>41,42</sup>

Devido à curta meia-vida intra-articular, promove resposta lubrificante e biomecânica fugaz, e acredita-se que seus efeitos a longo prazo sejam decorrentes da ação anti-inflamatória, inibição da atividade de neurorreceptores e à alteração do metabolismo da cartilagem e do comportamento do sinoviócito.<sup>41,42</sup>

De modo geral, a concentração do ácido hialurônico é de 10 mg/mL, na maioria das apresentações. Nas articulações de grande e médio porte, utiliza-se a dose de 2-2,5 mL, e nas de pequeno porte, como as interfalângicas, a dose recomendada é de 0,3-0,5 mL. As infiltrações são realizadas semanalmente, podendo a frequência variar de 3-5 aplicações consecutivas. O tratamento pode ser repetido após um período de seis meses. A duração do efeito benéfico da viscosuplementação ainda não foi definida, mas estudos mostram melhora da dor e função por 6-12 meses.<sup>41,43</sup>

A viscosuplementação pode ser utilizada em casos de osteoartrite de joelhos, quadril, glenoumeral, tibiotalar e rizoartrose. Na maioria dos estudos, esse procedimento é bem tolerado e as reações adversas são raras (exantema cutâneo, prurido ou urticária). Existem relatos de *flare* articular após a infiltração, que pode ser minimizado com o uso combinado de HT na primeira aplicação.<sup>41,42</sup>

Estudos controlados avaliando a efetividade a curto e longo prazos em pacientes com osteoartrite de joelho mostraram superioridade da viscosuplementação em relação ao placebo (habitualmente solução salina) para os seguintes parâmetros: dor em repouso e ao movimento, capacidade para subir degraus, tempo de caminhada, amplitude de movimento e escores funcionais. Esses resultados são suportados por metanálise com trabalhos que enfatizam a efetividade da viscosuplementação por um período de 5-13 semanas na melhora da dor, função e avaliação do paciente.<sup>44</sup>

Estudos comparando a efetividade dos derivados do AH a de corticosteroides de depósito ainda são conflitantes e, quando se compara a efetividade intra-articular do derivado do AH à do HT, também não se encontram respostas definidas na literatura. Aparentemente, o HT é mais efetivo a curto prazo, enquanto os trabalhos apontam para uma ação mais duradoura a longo prazo do derivado do ácido hialurônico.<sup>45,46</sup> No entanto, não existem ainda estudos comparando essas duas drogas em que o HT tenha sido usado em dose suficiente para promover sinovectomia química na articulação estudada. A adição intra-articular do AT ao AH fez essa associação superior ao uso isolado do AH (dor articular) para o tratamento da osteoartrite de joelho.<sup>47</sup>

Mais estudos são necessários, inclusive com associação a corticosteroides e em outras enfermidades osteoarticulares para se comprovar o real papel da viscosuplementação na melhora clínica dos pacientes reumáticos.

## ANTIFATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )

Drogas anti-TNF- $\alpha$  introduzidas pela via intra-articular já foram avaliadas para o tratamento de sinovite refratária de joelho em pacientes com AR. Em trabalhos abertos, essas drogas não apresentaram benefício em AR. Em trabalho controlado comparando o uso de anti-TNF *versus* corticosteroide (etanercept *versus* metilprednisolona) pela via intra-articular, não houve diferença entre os grupos.<sup>48</sup>

## TÉCNICAS PARA REALIZAÇÃO DE INFILTRAÇÕES

Para alcançar maiores benefícios das infiltrações osteoarticulares, algumas considerações prévias devem ser lembradas.

Na quase totalidade das IIAs, o paciente deve encontrar-se em repouso, ou seja, em decúbito dorsal, na tentativa de se evitarem disautonomias. Esses procedimentos, exceto para coluna vertebral e para articulações como glenoumeral e coxofemoral, podem ser realizados após antisepsia comum, realizada com povidine tópico ou clorexidina e luvas de procedimento.<sup>4,6,15</sup>

É muito importante a utilização de seringas de rosca para a realização das infiltrações intra-articulares. Quando bem conectadas à agulha, evitam a soltura e a perda do conteúdo a ser infiltrado em procedimentos em que haja difícil penetração do líquido no ambiente intra-articular.<sup>4,6,15</sup>

O uso de anestésico para bloqueio cutâneo é desnecessário e aumenta o desconforto local no momento da penetração cutânea da agulha utilizada em uma IIA bem-sucedida. A seringa



**TABELA 47.5** Sugestão de reparos anatômicos, agulha e dose de HT para a realização às cegas de IIA nas principais articulações apendiculares

Articulação	Reparos anatômicos	Agulha	Dose sugerida de HT
Glenoumeral	Ponto a 1 cm lateral e inferior ao processo coracoide	40 × 8 mm	60-80 mg (3-4 mL)
Cotovelo	Ponto central de triângulo formado pelo epicôndilo lateral, olécrano e ponto equidistante	30 × 7 mm	40-60 mg (2-3 mL)
Punho (radiocárpica)	Fosseta dorsal do carpo	25 × 7 mm	20-40 mg (1,5-2 mL)
MCF	Interlinha articular visível pela tração distal do dedo	Insulina	10-20 mg (0,5-1 mL)
Coxofemoral*	Ponto 1,5 cm medial e inferior ao cruzamento entre linha imediatamente acima do TMF e linha coincidente com a EIAS	Espinhal ou de raquianestesia	60-100 mg (3-5 mL)
Joelho	Ponto a 2 cm superolateral ao ângulo superolateral da patela	40 × 8 mm	60-100 mg (3-5 mL)
Tornozelo (talo-crural)	Depressão imediatamente medial ao TTA na altura do maléolo medial	40 × 8 mm	40-60 mg (2-3 mL)

EIAS: espinha ilíaca anterossuperior; HT: hexacetonide de triancinolona; IIA: infiltração intra-articular; MCF: metacarpofalangiana; TMF: trocânter maior do fêmur; TTA: tendão do músculo tibial anterior.

\* Não é aconselhável realizar IIA dessa articulação às cegas.

com corticosteroide deve sempre conter 0,5-1 mL de ar, que será injetado no final do procedimento e servirá para o preenchimento do túnel deixado pela agulha, evitando o refluxo cutâneo do corticosteroide injetado e suas consequências.<sup>4,6,15</sup>

O paciente deve ser lembrado, antes da IIA, que deverá permanecer em repouso articular após a intervenção. A artrocentese pré-introdução da droga no ambiente intra-articular é indicada por diminuir os metabólitos danosos à cartilagem do meio intra-articular,<sup>49</sup> e o repouso da articulação também deve ser recomendado por pelo menos 48 h, no intuito de retardar ao máximo o *clearance* articular da droga infiltrada, além de diminuir as perdas periarticulares da droga injetada.<sup>50</sup>

Não existem guias de conduta baseados em estudos controlados para definição da dose ideal de corticosteroide para cada articulação. Em se tratando do HT, recomendam-se doses de 5-10 mg para pequenas articulações e de 20-40 mg para as médias.<sup>2,6,9,12</sup>

Várias são as articulações apendiculares passíveis de IIA às cegas. Na Tabela 47.5 estão listadas as articulações mais comumente infiltradas às cegas, os reparos anatômicos utilizados para esse procedimento, o tamanho da agulha a ser utilizada<sup>4,6,15</sup> e a dose de hexacetonide sugerida para a IIA em pacientes com AR.

## INFILTRAÇÕES GUIADAS POR IMAGEM

Sabe-se que, na maioria das escolas de reumatologia, as IAs apendiculares são realizadas às cegas, e o custo-benefício dessa abordagem é aparentemente satisfatório. No entanto, várias são as articulações cuja abordagem às cegas é de difícil realização, seja pela profundidade, seja pela dificuldade de acesso.<sup>4,6,15</sup>

É no sentido de “armar” o reumatologista que a habilidade no manuseio de métodos de imagem vem auxiliar sobremaneira a abordagem de articulações ou estruturas de difícil acesso às cegas no momento de uma intervenção (Tabela 47.6).

A necessidade do uso de métodos de imagem para guiar procedimentos em reumatologia é reforçada por estudos publicados na literatura relacionada que enfatizam a grande porcentagem

**TABELA 47.6** Estruturas ou articulações de abordagem beneficiada com o auxílio de métodos de imagem

- |                                    |                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| • Articulação glenoumeral**        | • Disco intervertebral*                                               |
| • Articulação coxofemoral**        | • Capsulodistensão articular**                                        |
| • Articulação sacroilíaca**        | • Calcificação periarticular**                                        |
| • Articulação subtalar*            | • Bursites, tendinites e entesites refratárias a IPA às cegas***      |
| • Articulações de médio-pé**       | • Neuroma de Morton***                                                |
| • Articulação interfacetária*      | • Síndrome do túnel do carpo ou do tarso refratária a IPA às cegas*** |
| • Articulação 1ª metacarpocárpica* |                                                                       |
| • Forame vertebral*                |                                                                       |

IPA: infiltração periarticular.

\* Abordagem preferencial pela fluoroscopia.

\*\* Abordagem possível pela fluoroscopia ou ultrassom.

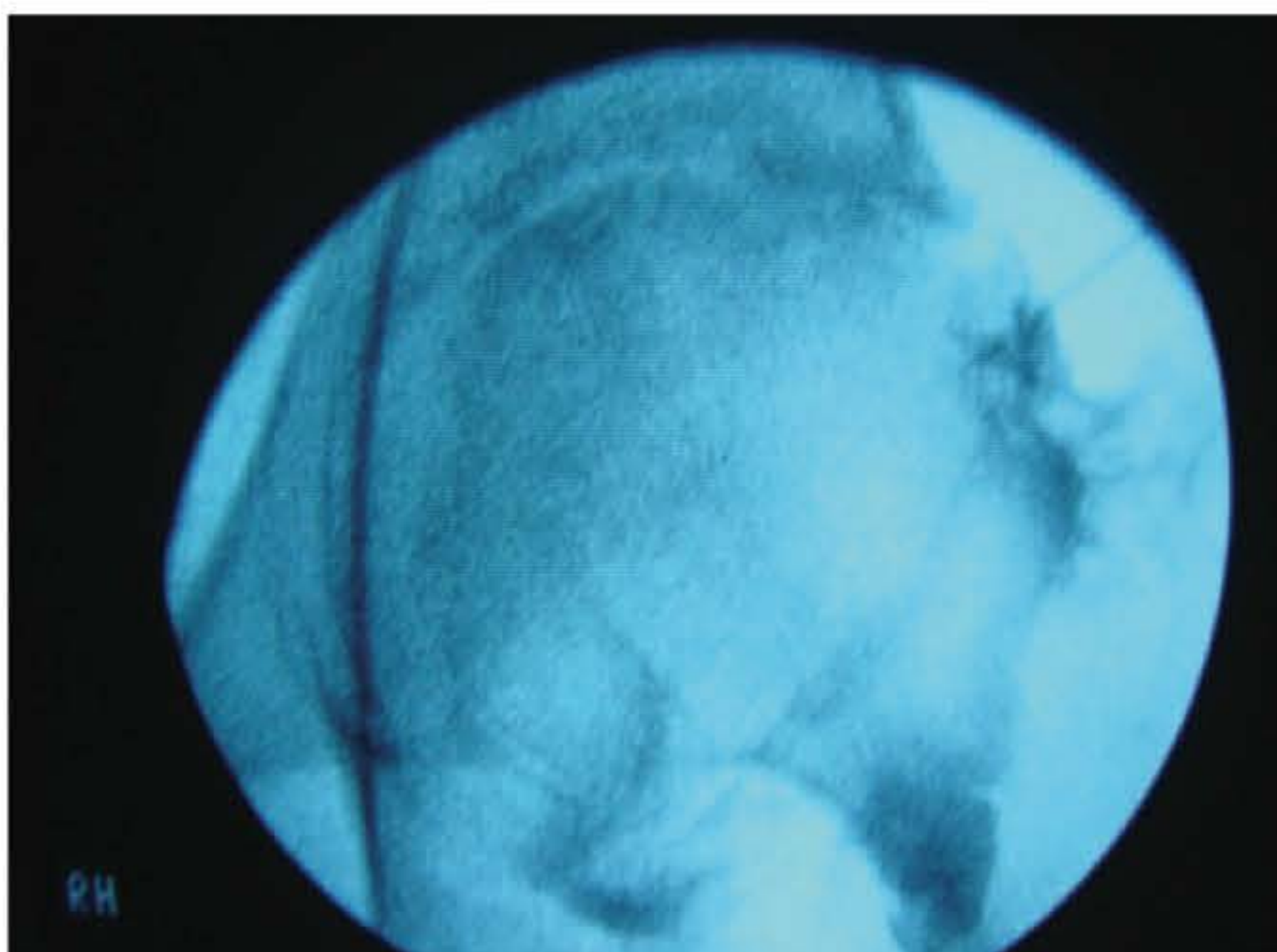
\*\*\* Abordagem preferencial pelo ultrassom.

de erro em atingir o espaço intra-articular, mesmo de articulações de grande porte como o joelho.<sup>51</sup>

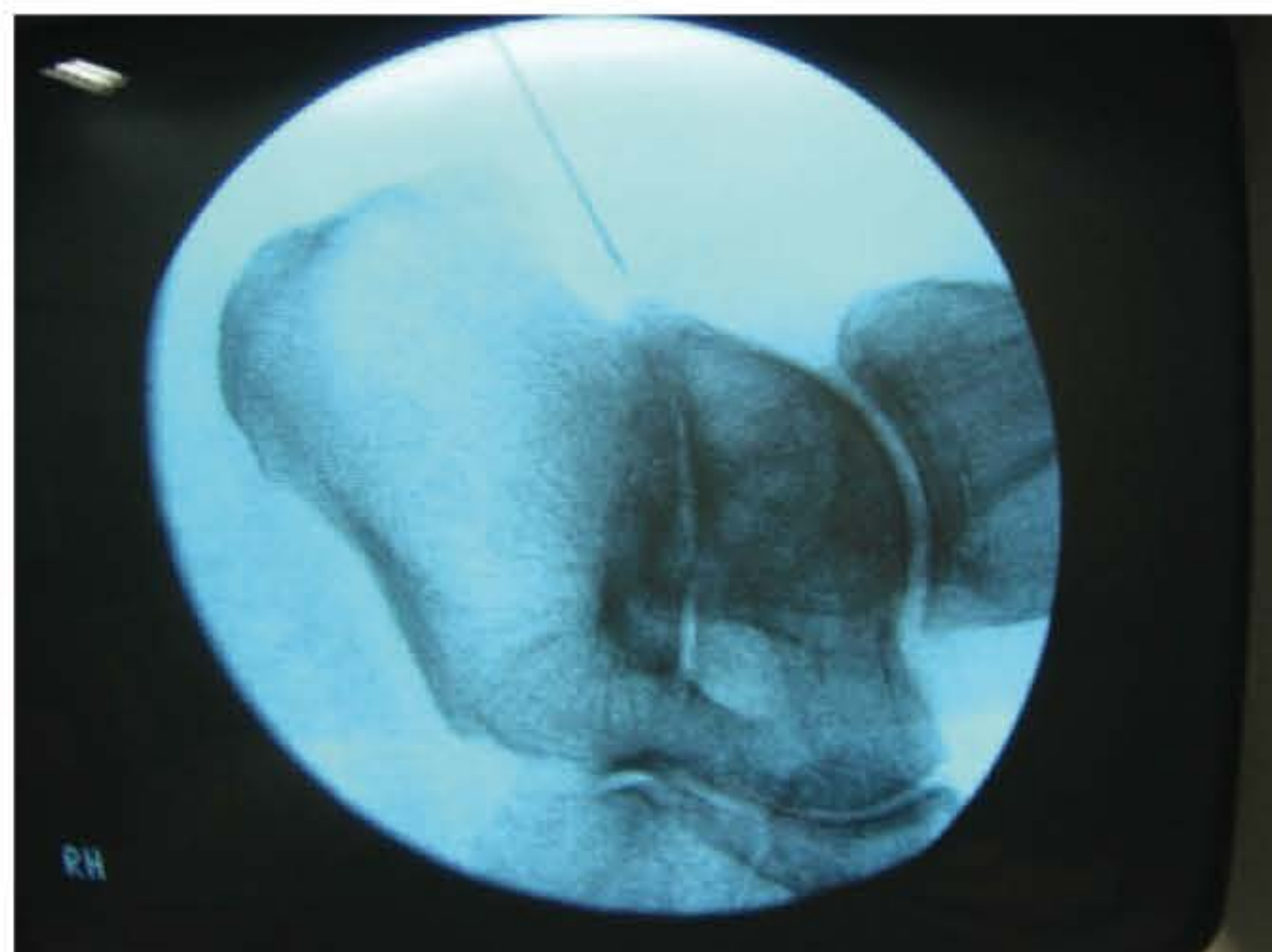
Em recente trabalho realizado em 96 pacientes (232 articulações infiltradas) para avaliar a acurácia das IAs apendiculares realizadas por um reumatologista subespecializado em intervenção musculoesquelética, obtiveram-se os seguintes resultados: acurácia de 100% para joelho e cotovelo; de 97,4% para metacarpo-falangiana; de 97,3% para punho; de 82,3% para glenoumeral e 77,7% para tornozelo.<sup>23</sup> Esses achados sugerem que, mesmo para um reumatologista treinado, as articulações glenoumeral e tornozelo (tibiotalar) devem ser infiltradas com o auxílio de imagem.

Vários são os métodos de imagem dos quais o reumatologista pode lançar mão para esse auxílio. A fluoroscopia com certeza é, dentre eles, o método com o qual o reumatologista teve, desde o início do advento da reumatologia intervencionista, maior intimidade.<sup>52</sup> Recentemente foi agregada a habilidade de manuseio do ultrassom, que, assim como em outras especialidades, está passando cada vez mais a fazer parte não só do arsenal diagnóstico, mas também do arsenal terapêutico do reumatologista, auxiliando em intervenções intra-articulares





**FIGURA 47.3** IIA de articulação coxofemoral guiada por fluoroscopia.



**FIGURA 47.4** IIA de articulação subtalar guiada por fluoroscopia.

ou periarticulares mais elaboradas.<sup>53,54</sup> A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são métodos dos quais o reumatologista lança mão muito mais tímida e habitualmente em associação com o radiologista.

É mandatório o uso de métodos de imagem para guiar IIAs de fármacos como os radioisótopos, em qualquer articulação em questão, exceto joelho, de acordo com as normas de segurança para manuseio de material radioativo utilizado biologicamente<sup>34</sup> para evitar lesões actínicas.

A fluoroscopia, ou radioscopia, como é mais conhecida em nosso meio, foi introduzida com o intuito de guiar infiltrações intra-articulares em 1979<sup>55</sup> e pode ser utilizada para guiar IIA em várias articulações de difícil abordagem às cegas<sup>55</sup> (Figuras 47.3 e 47.4).



**FIGURA 47.5** IIA de joelho guiada por ultrassom através da técnica perpendicular ao transdutor.

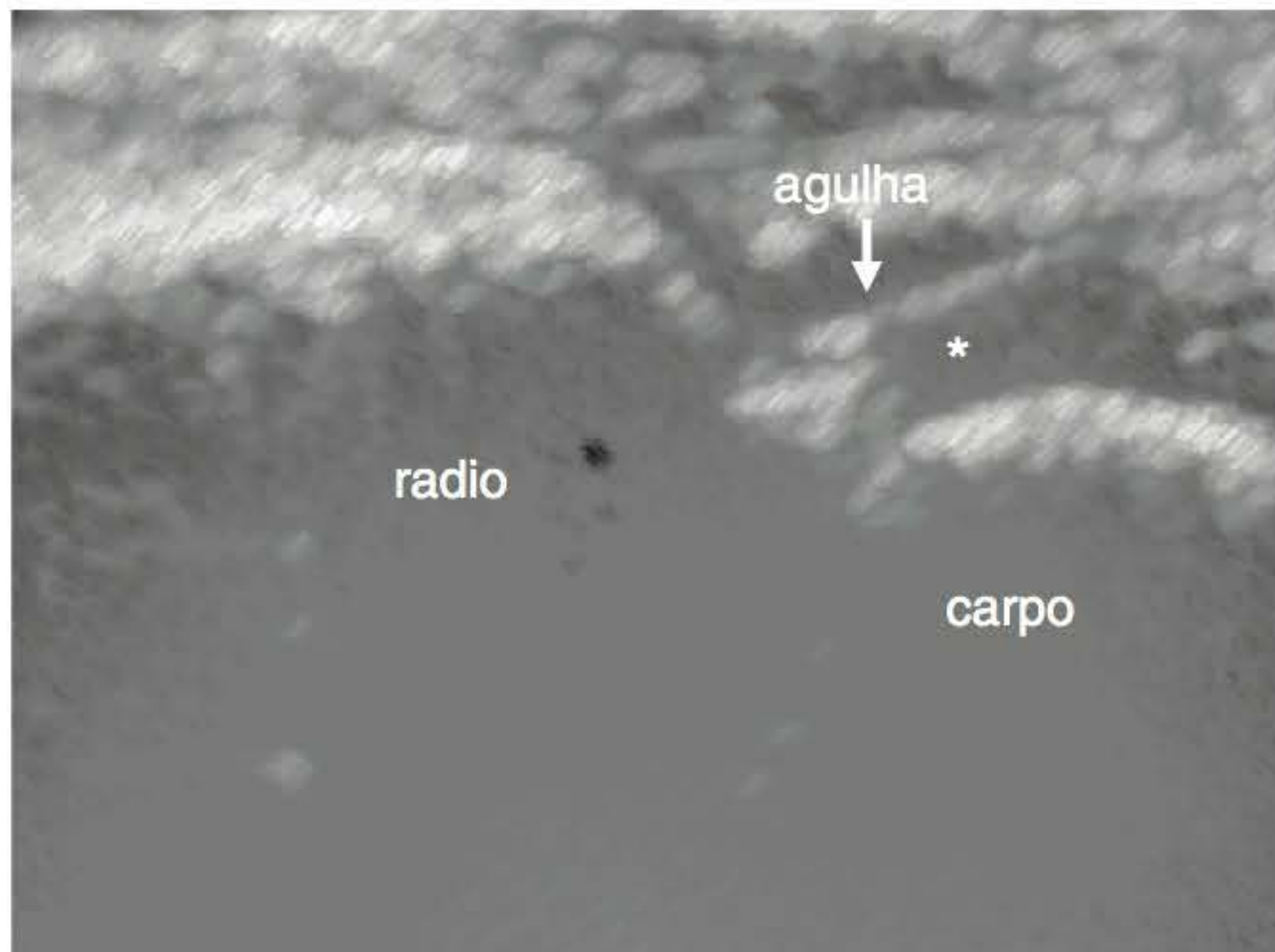


**FIGURA 47.6** IIA de articulação de punho guiada por ultrassom através da técnica paralela ao transdutor (visão externa).

O uso do ultrassom é prática cada vez mais útil como extensão do exame físico na procura de achados subclínicos articulares e monitorização do efeito de drogas antirreumáticas na progressão da doença articular. Além disso, tem benefício muito importante a ser agregado na prática reumatológica: o de guiar procedimentos tanto de aspiração intra-articular diagnóstica (principalmente de coleções < 5 mm) como de introdução intra-articular de fármacos atrofiantes de sinóvia ou condroprotetores. Essa proposta terapêutica é corroborada por relatos de erro de técnica em até 50% das IIAs realizadas às cegas.<sup>56</sup> Infiltrações periarticulares, como de bursas, peritendões, túnel do carpo, periêntheses e cistos tenossinoviais, podem ser realizadas com o auxílio desse método, evitando lesões indesejáveis de nervos ou tendões.<sup>53,54</sup>

Os transdutores devem ser de preferência lineares, de frequência de pelo menos 7-13 MHz, e pode-se utilizar o recurso de introduzir “ar” como “contraste” para a certificação da localização intra-articular da agulha.<sup>53,54</sup>





**FIGURA 47.7** IIA de articulação de punho guiada por ultrassom através da técnica paralela ao transdutor (imagem ultrassonográfica). \*Recesso articular.

Koski (2000) considera duas técnicas de uso do ultrassom para guiar procedimentos intra-articulares ou periarticulares: a técnica de marcação de superfície pelo ultrassom e depois abordagem às cegas e a técnica de visualização direta com introdução da agulha paralela ou perpendicular ao transdutor<sup>53</sup> (Figuras 47.5 a 47.7).

De acordo com a frequência do transdutor (13-20 MHz), mesmo pequenas articulações, como metacarpo ou metatarsofalangianas e interfalangianas, podem se beneficiar do auxílio do ultrassom para guiar IIAs.<sup>57,58</sup>

Ao comparar a efetividade de procedimentos guiados por ultrassom com procedimentos realizados às cegas, alguns autores comprovaram benefício do uso do ultrassom para guiar IPA subacromial,<sup>57</sup> enquanto outros não confirmaram esse benefício para guiar IIA de punho.<sup>22</sup>

Embora com custo-benefício ainda indeterminado, deve-se agregar às vantagens do uso do ultrassom pelo reumatologista a evidência do posicionamento adequado de agulha intra-articular em apenas 59% dos casos de infiltrações às cegas comparado a 96% quando guiadas por ultrassom,<sup>58</sup> assim como o sucesso em realizar a aspiração de líquido sinovial em 97% dos casos quando a punção articular foi realizada com o auxílio do ultrassom em comparação a 32% do procedimento realizado às cegas.<sup>58,59</sup>

Como não poderia deixar de ser, existem vantagens e desvantagens no manuseio dos aparelhos de imagem,<sup>53,54</sup> e o conhecimento desses detalhes ajuda na escolha do método ideal para auxiliar o reumatologista no momento de uma intervenção (Tabela 47.7).

A habilidade no manuseio de métodos de imagem para guiar procedimentos tanto diagnósticos como terapêuticos pode otimizar o manejo das enfermidades reumáticas e é prática cada vez mais frequente entre reumatologistas, principalmente europeus, que têm essa prática como parte de sua formação.

A reumatologia intervencionista pode ser uma prática excitante no dia a dia do reumatologista contemporâneo. No entanto, existem poucos trabalhos de boa metodologia abordando o

**TABELA 47.7** Vantagens e desvantagens do uso da fluoroscopia e do ultrassom para guiar procedimentos em reumatologia

	Vantagens	Desvantagens
Fluoroscopia	Aborda qualquer articulação Fácil treinamento Permite visão panorâmica	Radiação Uso de meio de contraste Não visualiza partes moles
Ultrassom	Permite visão direta Ausência de radiação/contraste Facilidade de mobilização Visualização de partes moles	Operador dependente Maior tempo de treinamento Visão em um único plano

assunto, assim como uma heterogeneidade dos serviços formadores de reumatologistas quanto ao ensinamento das técnicas de IIA e IPA.

As infiltrações intra-articulares são procedimentos intimamente relacionados ao surgimento da reumatologia, base da reumatologia intervencionista, que ajuda a diferenciar o reumatologista dos outros especialistas do aparelho osteoarticular e que é extremamente útil no tratamento das sinovites crônicas. É necessário, portanto, a desmistificação da mesma, para que haja um aprimoramento uniformizado de suas técnicas entre os reumatologistas e para que, com isso, o procedimento passe a agregar valor à especialidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hollander JL, Brown Jr EM, Jessar RA, Browan CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA*. 1951; 147(17):1629-35.
- Gray RG, Gotlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop Related Res*. 1983; 177:235-63.
- See Y. Intra-synovial corticosteroid injections in juvenile chronic arthritis. A review. *Ann Acad Med Singapore*. 1998; 27:105-11.
- Ayral X. Infiltrations: les techniques. Paris: JBH Santé; 2001. p. 6-96.
- Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid Arthritis. Evaluation and management: early and established disease. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. London: Mosby; 1994.
- Bird AH. Management of rheumatic diseases. Pharmacological approaches. Intra-articular and intralesional therapy. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. London: Mosby; 1994.
- Kirwan JR. Management of rheumatic diseases pharmacological approaches: systemic corticosteroids in rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. London: Mosby; 1994.
- Anttinen J, Oka M. Intra-articular triamcinolone hexacetonide and osmic acid in persistent synovitis of the knee. *Scand J Rheumatol*. 1975; 4:125-8.
- McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *Rheumatol*. 1995; 22:1631-5.
- Lavelle W, Lavelle ED, Lavelle L. Intra-articular injections. *Med Clin North Am*. 2007 Mar; 91(2):241-50.



11. Konai MS, Vilar Furtado RN, Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(2):214-21.
12. McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum*. 1972; 15(2): 157-73.
13. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(8):1809-19.
14. Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2005; 32(9):1691-8.
15. Anderson BC. Guide to arthrocentesis and soft tissue injection. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1-213.
16. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19(3):345-69.
17. Hollander JL, Jessar RA, Restifo RA, Fort HJ. A new intra-articular steroid ester with longer effectiveness (abstract). *Arthritis Rheum*. 1961; 4:422.
18. Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 39(3):313-7.
19. Blyth T, Stirling A, Coote J, Land D, Hunter JA. Injection of the rheumatoid knee: does intra-articular methotrexate or rifampicin add to the benefits of triamcinolone hexacetonide? *Br J Rheumatol*. 1998; 37(7):770-2.
20. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(2):CD005328.
21. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(2):370-7. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2003; 48(11):3300.
22. Luz KR, Furtado RN, Nunes CC, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Ultrasound-guided intra-articular injections in the wrist in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(8):1198-200.
23. Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 47(12):1792-4.
24. Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (São Paulo)*. 2009; 64(12):1187-93.
25. Parmigiani L, Furtado RN, Lopes RV, Ribeiro LH, Natour J. Joint lavage associated with triamcinolone hexacetonide injection in knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled study. *Clin Rheumatol*. 2010; 29(11):1311-5.
26. Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with Yttrium-90 and Samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled, randomized, double-blinded trial. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(1):77-85.
27. Furtado RNV, Machado FS, Luz KR, Lopes RV, Santos MF, Konai MS, Natour J. Predictors of outcome related to intra-articular injection (IAI) in patients with rheumatoid arthritis (ra): a prospective analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(Suppl3):649.
28. Ribeiro LHC, Furtado RV, Konai M, Rosenfeld A, Andreo AB, Natour J. Effectiveness of facet joint infiltration in low back pain. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (Suppl): S675.
29. Pereira DF, Furtado RNV, Natour J, Machado NP. Effectiveness and tolerance infiltration intra-articular corticosteroid according to dose. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(Suppl3):201.
30. Delbarre F, Cayla J, Menkes C, Aignain M, Roucayrol JC, Ingrand J. La synoviothèse par les radio-isotopes. *Presse Med*. 1968; 76:1045-50.
31. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics and hemophilia. *J Nucl Med*. 2005; 46(suppl 1):48S-54S.
32. Van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JWG. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(2):212-8.
33. Siegel HJ, Luck VJJr, Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004; 12:55-64.
34. Clunie G, Fischer M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med*. 2003; 30(3):BP12-6.
35. Kresnick E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joint. *Nucl Med Commun*. 2002; 23:683-8.
36. Jones G. Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature. *Aust N Z J Med*. 1993; 23(3):272-5.
37. Heuft-Dorenbosch LLJ, Vet HCW, Van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:583-6.
38. Jahangier ZN, Jacobs JWG, Lafeber FPJG, Moolenburgh JD, Swen WAA, Bruyn GAW et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11):3391-402.
39. Clunie G, Lui D, Cullum I, Ell PJ, Edwards JCW. Clinical outcome after one year following samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25:360-6.
40. O'Duffy EK, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCW, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58:554-8.
41. Brandt KD, Smith GN, Simon IS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum*. 2000; 43(6):1192-203.
42. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27(7):1713-20.
43. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O, Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol*. 2004; 14.
44. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(2):CD005321.



45. Carborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004; 31(2):333-43.
46. Jones AC, Pattrick M, Doehrtly S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995; 3(4):269-73.
47. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int.* 2006; 26(4):314-9.
48. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H et al. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35(5):341-5.
49. Weitof T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:233-5.
50. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25(1):CD002824.
51. Jones A, Regan M, Ledingham J, Pattrick M, Manhire, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ.* 1993; 307:1329-30.
52. Dussault RG, Kaplan PA, Anderson MW. Fluoroscopy-guided sacroiliac joint injections. *Radiology.* 2000; 214:273-7.
53. Koski JM. Ultrasound guided injection in rheumatology. *J Rheumatol.* 2000; 27:2131-8.
54. Grassi W, Farina A, Filippucci E, Cervini C. Sonographically guided procedures in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30:347-53.
55. Miskew DB, Block RA, Witt PF. Aspiration of infected sacro-iliac joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61a:1071-2.
56. Grassi M, Lamanna G, Farina A, Carvini C. Synovitis of small joints: sonographic guided diagnostic and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58:595-7.
57. Naredo E, Cabero F, Beneyto P, Cruz A, Mondéjar B, Uson J, Palop MJ, Crespo M. A randomized comparative study of short term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol.* 2004; 31(2):308-14.
58. Raza K, Lee CY, Pilling D, Heaton S, Situnayake RD, Carruthers DM, Buckley CD, Gordon C, Salmon M. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2003; 42:976-9.
59. Balint PV, Kane D, Hunter J, Mcinnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol.* 2002; 29:2209-13.



## Infecções em reumatologia

Gilda Aparecida Ferreira

Fabiana de Miranda Moura dos Santos

Débora Cerqueira Calderaro

### INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças do tecido conjuntivo constituem um importante subgrupo de pacientes imunossuprimidos que estão sob o risco de desenvolver infecções graves.<sup>1,2</sup> A predisposição à ocorrência de infecções decorre tanto das alterações do funcionamento do sistema imunológico pela doença em si como pelo uso de medicamentos imunossupressores para o seu tratamento.<sup>1</sup> Dessa forma, esses pacientes são mais suscetíveis à ocorrência de infecções por bactérias comuns, mas estão sujeitos também a infecções por germes oportunistas e por vírus.<sup>1-3</sup> A avaliação clínica deve ser ampla e, além do exame clínico usual, principalmente nos pacientes sem foco infeccioso definido, deve-se realizar avaliação cutânea, oral, genital, otorrinolaringológica e oftalmológica. Frequentemente, a realização de testes diagnósticos invasivos ou exames sorológicos é necessária. A instituição precoce de tratamento antimicrobiano de amplo espectro, que pode incluir antibióticos, antifúngicos e antivirais, é essencial para garantir a sobrevivência do paciente.<sup>1-3</sup>

Em uma revisão sistemática de 2007,<sup>1</sup> os autores avaliaram, retrospectiva ou prospectivamente, a incidência e o prognóstico de infecções em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), dermatomiosite/polimiosite, poliangiite com granulomatose/granulomatose de Wegener e esclerose sistêmica, no total de 11.905 pacientes. A mortalidade média foi de 20% (3,1%-79%), o tempo médio de seguimento foi de 8 anos (3-37,5 anos) e a mortalidade média atribuível à infecção foi de 5,2% (1,2%-36%). Vinte e nove por cento dos pacientes apresentaram infecções graves e, destes, 24% faleceram devido a essa infecção. A maioria das infecções foi causada por bactérias típicas, que se manifestaram clinicamente como pneumonia ou bacteremia, e por germes oportunistas, principalmente os fungos (predomínio de infecções por *Pneumocystis jirovecii*).

As infecções são responsáveis por 30%-50% da morbidade e mortalidade nos pacientes com LES.<sup>3</sup> Em uma série de

autópsias realizadas em pacientes com LES no Brasil, as infecções foram responsáveis por 58% e a atividade da doença por 34% de todos os óbitos.<sup>4</sup> Em outro estudo brasileiro, que avaliou retrospectivamente as causas de óbitos de 4.185 pacientes com LES, conforme o registro nos atestados de óbitos no estado de São Paulo no período de 1985 a 2007, as principais causas de óbitos foram insuficiência renal, doenças do sistema circulatório e infecções, principalmente pneumonia e sepse.<sup>5</sup> Alterações genéticas e imunológicas associadas à doença aumentam o risco de os pacientes desenvolverem infecções graves por germes encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae*, a *Neisseria meningitidis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. Diversos estudos concluíram que a presença de atividade do LES é fator de risco independente da dose de corticosteroide para o desenvolvimento de quadros infecciosos. O tratamento com corticosteroides em doses superiores a 10 mg/dia ou em doses progressivamente maiores ou por via endovenosa também está associado a maior ocorrência de infecções. O tratamento com ciclofosfamida em pulsoterapia venosa regular ou oral, sobretudo quando associado ao uso de doses altas de corticosteroide, aumenta o risco de infecções graves, principalmente por germes oportunistas nos pacientes com LES. Os dados referentes ao micofenolato mofetil sugerem que infecções associadas a ele são menos comuns que as associadas à ciclofosfamida ou à azatioprina.<sup>3</sup>

### INFECÇÕES BACTERIANAS

As infecções que acometem os pacientes com doenças do tecido conjuntivo são, na maioria, bactérias comuns, principalmente bastonetes gram-negativos (BGN) e cocos gram-positivos. O *Staphylococcus aureus* é um patógeno comum, associado principalmente a infecções cutâneas e subcutâneas, ósseas, articulares, bacteremia, pneumonia e infecções relacionadas a cateteres. O *Streptococcus pneumoniae* tipicamente causa pneumonia, mas pode causar meningite, sepse e infecções cutâneas.<sup>2,3,6</sup>



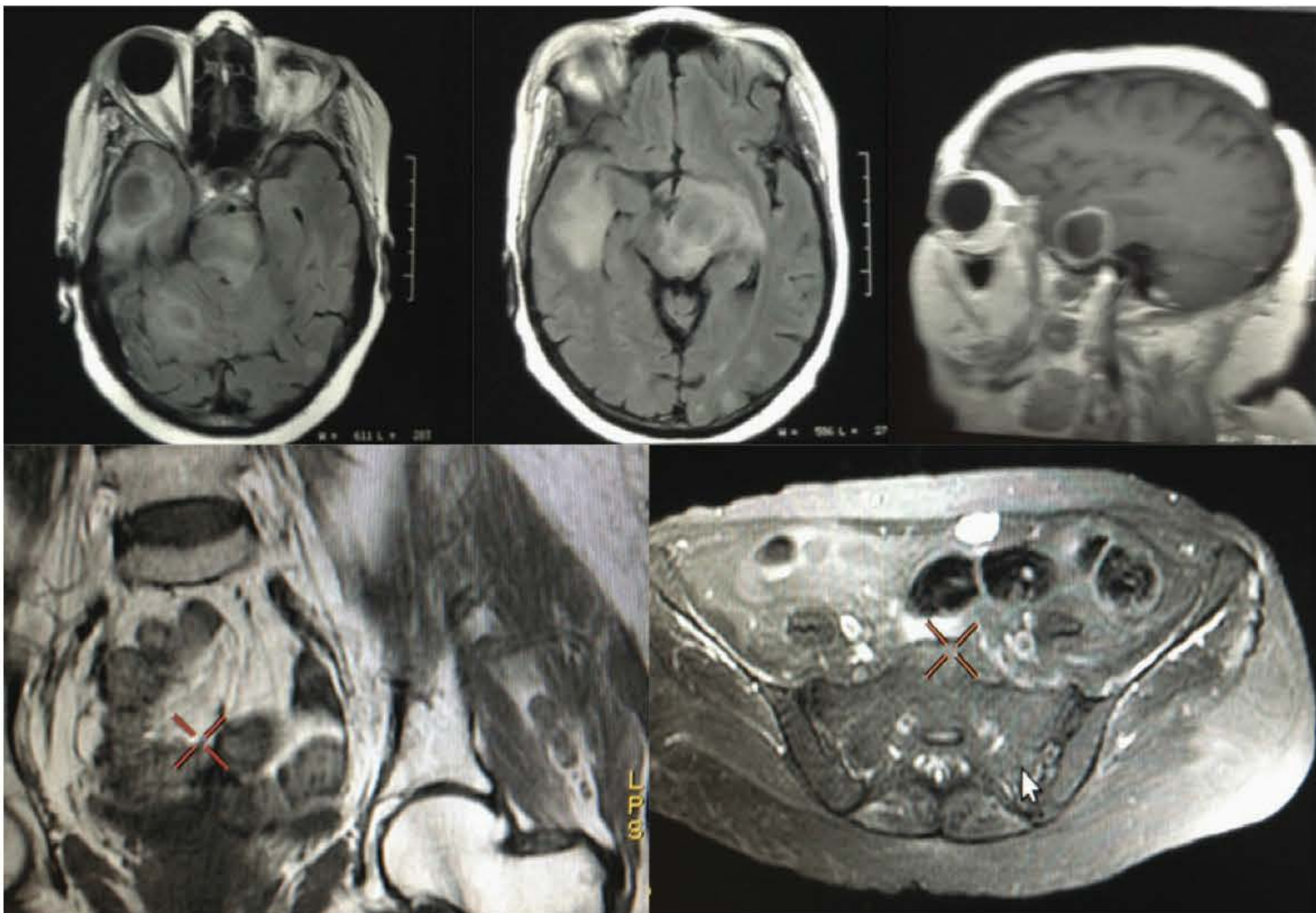
Os BGN, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp e *Pseudomonas* spp, frequentemente causam infecções do trato urinário, infecções respiratórias baixas e bacteremias graves, com alta taxa de mortalidade. Infecções por esses germes acometem principalmente os pacientes com comprometimento sistêmico ou em tratamento com corticosteroides em doses altas e/ou imunossupressores. Dessa forma, por exemplo, em paciente com LES e nefrite, sobretudo se houver alteração de função renal, o tratamento dessas infecções, mesmo as adquiridas na comunidade, deve incluir antimicrobianos com atividade contra esses BGN.<sup>2,3,6</sup>

Infecções por micobactérias, sobretudo o *Mycobacterium tuberculosis*, são frequentes nos pacientes que moram ou visitaram áreas em que a tuberculose é endêmica, como é o caso do Brasil. A apresentação mais frequente é a tuberculose pulmonar, mas já foram descritos casos de tuberculose pleural, miliar, urinária, osteoarticular, de partes moles e do sistema nervoso central.<sup>3</sup>

Os germes menos frequentes, que causam infecção principalmente nos pacientes com deficiência de complemento, disfunção esplênica ou em uso de imunossupressores e/ou imunobiológicos, são *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp (bacteremia), *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Actinomyces* sp, *Nocardia* spp e micobactérias atípicas (pele, tecido subcutâneo, sistema musculoesquelético).<sup>2,3,6</sup> Os profissionais que cuidam dos pacientes imunossuprimidos devem ter alto índice de suspeição para o diagnóstico de listeriose porque está associada com alta taxa de mortalidade. A listeriose é uma doença transmitida por

alimentos, manifestando-se geralmente com sintomas gastrointestinais; no paciente imunossuprimido pode causar meningite e sepse. O diagnóstico é realizado pela pesquisa da bactéria no sangue e/ou no líquido, entretanto o isolamento em culturas pode ser difícil porque a *Listeria* pode demandar maior tempo de incubação que o habitual para o seu crescimento. A dificuldade do diagnóstico justifica a introdução de antibioticoterapia empírica nos casos suspeitos, mesmo com culturas negativas. A norcadiose também merece destaque na propedêutica de infecção no paciente imunossuprimido. É uma doença adquirida por inalação, ingestão de alimentos contaminados ou por inoculação direta. A *Nocardia* pode disseminar-se por via hematogênica a partir de um foco pulmonar primário e causar abscesso cerebral, subcutâneo e abdominal (Figura 48.1). O diagnóstico é feito por análise direta do material infectado ou por cultura do tecido suspeito. Na cultura, o crescimento ocorre geralmente entre 2-5 dias, entretanto a incubação deve ser mantida por pelo menos três semanas para exclusão do diagnóstico.<sup>7</sup> As principais infecções bacterianas nos pacientes com doenças do tecido conjuntivo são mostradas na Tabela 48.1.

O tratamento das infecções bacterianas deve seguir as recomendações locais e ser baseado no perfil de sensibilidade das bactérias e da toxicidade dos antimicrobianos. A presença de comprometimento sistêmico grave pelas doenças do tecido conjuntivo e o uso de imunossupressores deve ser levado em consideração na escolha do antimicrobiano empírico até a disponibilidade dos resultados de culturas que definam o germe e o seu perfil de sensibilidade.



**FIGURA 48.1** Imagens de ressonância magnética de encéfalo e abdome mostrando coleções causadas por infecção por *Nocardia* de paciente com arterite de Takayasu, em tratamento com prednisona e azatioprina.



**TABELA 48.1** Principais bactérias associadas a infecções em pacientes com doenças do tecido conjuntivo

Sítio	Bactérias
Pele/tecido subcutâneo	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , micobactérias atípicas, <i>Nocardia</i> spp
Ossos	<i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , micobactérias atípicas, <i>Nocardia</i> spp
Articulações	<i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>M. tuberculosis</i> , micobactérias atípicas, <i>Nocardia</i> spp
Pulmão	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , BGN*, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i> spp
SNC	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i> spp
ITU	BGN*, <i>M. tuberculosis</i>
Bacteremia	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , BGN*, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> spp

BGN: bastonetes gram-negativos; ITU: infecção do trato urinário; SNC: sistema nervoso central.

\**Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp e outras.

## INFECÇÕES VIRÓTICAS

As infecções viróticas tanto podem simular quadros de LES e outras doenças do tecido conjuntivo como podem causar quadros infecciosos cujo diagnóstico precoce e instituição de tratamento adequado são importantes para a redução da morbidade e mortalidade associadas a elas.<sup>8</sup> No paciente imunossuprimido que se apresenta com febre, sobretudo com comprometimento sistêmico grave, faz-se necessária a investigação precoce da presença de infecções viróticas, através da realização de testes sorológicos, moleculares ou procedimentos invasivos específicos para os órgãos acometidos.<sup>8</sup>

Quadros de febre, *rash* cutâneo e linfadenopatia podem ser causados por infecções por citomegalovírus, parvovírus B19, vírus Epstein-Barr e vírus varicela-zóster, entre outros. Manifestações sistêmicas das infecções viróticas são mais frequentemente gastrointestinais, pulmonares, hematológicas, oculares e neurológicas.<sup>8</sup>

A infecção virótica mais frequente nos pacientes com doenças do tecido conjuntivo é o herpes-zóster, que pode ser cutâneo, localizado ou disseminado, e complicar-se por infecção bacteriana secundária ou neuralgia pós-herpética. Os pacientes em tratamento com doses altas de corticosteroides ou com imunossupressores podem evoluir com envolvimento visceral, encefalite e mielite.<sup>2,3,6,8</sup>

As infecções por citomegalovírus apresentam amplo espectro de manifestações clínicas, que são esofagite, enterocolite, pneumonite, hepatite, encefalite, retinite, alterações hematológicas, entre outras. O tratamento é realizado com medicamentos antivirais, principalmente o ganciclovir (5 mg/kg 12/12 h por 14-21 dias).<sup>8</sup>

A infecção pelo vírus influenza acomete 5% a 20% da população geral.<sup>6</sup> Recentemente, durante pandemia por influenza A/H1N1, foram registrados 18.449 óbitos em 214 países. A alta taxa de mortalidade nos pacientes infectados pelo vírus influenza geralmente está associada com complicações como a síndrome do desconforto respiratório agudo ou coinfeções bacterianas. Pacientes imunossuprimidos apresentam maior mortalidade por influenza.<sup>9</sup> A vacinação contra influenza, tanto sazonal como H1N1, reduz a mortalidade e a morbidade por essa doença e é indicada anualmente nos pacientes com doenças do tecido conjuntivo.<sup>8</sup>

## INFECÇÕES FÚNGICAS

As infecções fúngicas, principalmente a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou infecções por *Candida* spp (principalmente *Candida albicans*), são frequentes em pacientes que recebem doses altas de corticosteroides ou imunossupressores. As infecções por *Candida* se manifestam nesses pacientes como candidíase oral ou esofagiana, infecções do trato urinário e candidíase disseminada.<sup>2,3,6</sup>

Em metanálise recente, os autores avaliaram a incidência e o prognóstico de infecções em 11.905 pacientes com doenças reumáticas. Nesse estudo identificaram pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em 12% dos pacientes com poliangiíte com granulomatose, 6% dos pacientes com dermatomiosite/polimiosite, 5% dos pacientes com LES e 1% dos pacientes com AR, com mortalidade que variou de 30% na AR a 63% na poliangiíte com granulomatose. O tratamento indicado para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) oral em casos leves (800/160 mg, dois comprimidos de 8/8 h por 14-21 dias) e venoso em casos graves (15 mg/kg/dia de trimetoprim divididos em três doses por 14-21 dias). Em pacientes hipoxêmicos (pressão arterial de oxigênio em ar ambiente igual ou inferior a 70 mmHg), a corticoterapia (prednisona 40 mg de 12/12 h, 5 dias, 40 mg de 24/24 h por mais 5 dias, 20 mg de 24/24 h por mais 11 dias) adjuvante pode ser benéfica.<sup>2</sup> Apesar da frequência e gravidade dessa infecção nos pacientes reumáticos, a recomendação de profilaxia primária ou secundária (SMX/TMP 800/160 mg, 1 cp via oral três vezes por semana ou 400/80 mg, 1 cp ao dia todos os dias) para *Pneumocystis jirovecii* não é clara na literatura, mas deve ser avaliada em pacientes sob risco de seu desenvolvimento, principalmente naqueles que recebem doses de prednisona superiores a 20 mg/dia por mais de um mês, associado ao tratamento com agentes citotóxicos ou inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).<sup>2</sup>

As infecções criptocócicas acometem mais frequentemente o SNC, mas podem manifestar-se no pulmão ou como forma disseminada, que se apresenta com alterações cutâneas, osteoarticulares, hepáticas, linfonodais, urogenitais, adrenais e/ou oculares. O tratamento da meningite criptocócica e da criptococose disseminada é composto de duas fases: indução com anfotericina B associada à flucitosina, por 2-4 semanas, e manutenção com fluconazol, por 6-12 meses.<sup>6</sup>



Infecções por *Histoplasma capsulatum* podem ser assintomáticas ou causar quadros de pneumonia, hepatite, endocardite, meningite ou doença disseminada, que pode apresentar-se nas formas aguda, subaguda ou crônica. Os quadros pulmonares tipicamente apresentam-se com febre, tosse, sintomas gripais e dor retroesternal, e a radiografia do tórax pode ser normal ou apresentar infiltrado pulmonar reticular ou nodular e linfadenopatia. A histoplasmose disseminada crônica caracteriza-se por tosse, febre persistente, perda de peso, hepatoesplenomegalia, úlceras orais e citopenias progressivas. A forma aguda caracteriza-se por insuficiência respiratória, hipotensão, falência orgânica múltipla, coagulopatias e encefalopatia. O tratamento da histoplasmose é realizado com anfotericina B por 7-14 dias, seguida por itraconazol por 12 semanas em casos moderados ou na histoplasmose pulmonar, ou por 12 meses, na histoplasmose disseminada. A prescrição de metilprednisolona venosa (0,5-1,0 mg/kg/dia por 1-2 semanas é recomendado).<sup>2</sup>

*Aspergillus* spp podem causar aspergilose pulmonar invasiva, pneumonia necrosante crônica e aspergilose disseminada do sistema nervoso central. Tratamento com imunossuppressores, leucopenia e infecções bacterianas associadas são fatores de risco para sua ocorrência. A maioria dos casos relatados na literatura foi fatal.<sup>2,6</sup>

## INFECÇÕES PARASITÁRIAS

A estrogiloidíase disseminada, ou síndrome da hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*, decorre da disseminação maciça de larvas filariformes desse parasita para pulmões, fígado, coração, SNC e glândulas endócrinas, o que pode resultar em disfunção orgânica múltipla e choque séptico. A associação com infecção por bactérias gram-negativas é frequente e deve ser pesquisada.<sup>6,8</sup> Manifesta-se por febre, náuseas e vômitos, anorexia, diarreia, dor abdominal, dispneia, tosse, broncoespasmo e hemoptise. A radiografia pulmonar evidencia infiltrados pulmonares, que

consistem em focos de hemorragia, pneumonite e edema. As taxas de mortalidade associadas a ela têm sido relatadas em 10% a mais de 80%. A imunossupressão causada pelo tratamento com corticosteroides e/ou drogas citotóxicas tem sido descrita como um dos fatores de risco para o desenvolvimento dessa síndrome. Dessa forma, a detecção e a erradicação da infecção por *Strongyloides stercoralis* deve ser realizada antes da instituição de imunossupressão, através de tratamento com ivermectina (200 mcg/kg/dia, dois dias consecutivos ou com intervalo de 15 dias) ou albendazol (400 mg, 12/12 h por dia por 3-7 dias). O tratamento da síndrome da hiperinfecção é incerto, mas o uso de ivermectina por períodos mais prolongados (pelo menos duas semanas), isoladamente ou em associação com o albendazol, tem sido descrito.<sup>5</sup>

## INFECÇÕES NOS PACIENTES EM TRATAMENTO COM IMUNOBIOLOGICOS

O prognóstico das doenças reumáticas inflamatórias crônicas como a AR, a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica e a artrite idiopática juvenil, modificou-se bastante na última década com o advento da terapia biológica. Atualmente, vários fármacos com mecanismos de ação diferentes estão ampliando as possibilidades terapêuticas para aqueles pacientes que não respondem às drogas modificadoras de doença (DMARDS). Os imunobiológicos mais conhecidos e seus principais mecanismos de ação são descritos na Tabela 48.2. A eficácia dessa terapia tem sido amplamente demonstrada em estudos observacionais e ensaios clínicos para doenças reumáticas, dermatológicas, inflamatórias intestinais e neurológicas.<sup>10,11</sup>

O conhecimento da segurança desses agentes biológicos vem crescendo à medida que o seu uso vem aumentando. Os principais tópicos descritos e publicados nos ensaios randomizados controlados, estudos observacionais, metanálises e registros são

**TABELA 48.2** Imunobiológicos e seus principais mecanismos de ação

Imunobiológico	Mecanismo de ação
<b>Anti-TNF*</b>	
Etanercepte	Proteína de fusão recombinante de receptor solúvel de TNF- $\alpha$
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- $\alpha$
Adalimumabe	Anticorpo monoclonal humano anti-TNF- $\alpha$
Golimumabe	Anticorpo monoclonal IgG1 $\kappa$ humano
Certolizumabe peguilado	Fragmento Fab de anticorpo humanizado recombinado contra o TNF- $\alpha$ expresso na <i>Escherichia coli</i> e conjugado com polietilenoglicol (PEG)
<b>Outros</b>	
Anakinra	Antagonista de receptor de IL1**
Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico contra proteína da superfície (CD 20) das células B
Abatacepte	Modula seletivamente os sinais coestimulatórios do CD80 ou CD86-CD28
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado inibidor do receptor da IL6*** humana

\* TNF: fator de necrose tumoral.

\*\* IL1: interleucina 1.

\*\*\* IL6: interleucina 6.



sobre a incidência e a gravidade dos eventos adversos. A infecção é o evento adverso mais preocupante e, por isso, será o tema principal deste capítulo. As infecções graves, definidas como aquelas que resultaram em hospitalização ou tiveram necessidade de antibioticoterapia venosa ou que levaram à morte, serão enfatizadas.<sup>11</sup>

Os principais fatores preditores de infecções graves nos pacientes com artrite reumatoide são idade, sexo masculino, maior duração da doença, pior capacidade funcional, presença de manifestações extra-articulares, leucopenia, presença de comorbidades como diabetes *mellitus* e doença pulmonar crônica, e uso concomitante de corticosteroide e imunossupressores.<sup>12,13</sup>

A incidência e o agente responsável pelas infecções graves podem diferir entre os agentes biológicos. A reativação de tuberculose é mais frequente nos pacientes que estão em tratamento com os agentes antifator de necrose tumoral (TNF) comparados com os demais biológicos. A associação ou não dos DMARDS ao agente imunobiológico também pode influenciar na incidência de infecções graves.<sup>11</sup>

Metanálise recentemente publicada de 160 estudos controlados randomizados, com 48.676 participantes, estudou o risco dos principais eventos adversos dos agentes biológicos mais conhecidos para tratamento de várias doenças inflamatórias crônicas. O risco de infecções graves dos diversos agentes biológicos é descrito na Tabela 48.3. Vale ressaltar que a comparação descrita nessa metanálise é em relação aos indivíduos controles e que o risco não foi ajustado para a dose do agente biológico analisado nem para as comorbidades dos pacientes. Nesse estudo, a incidência de infecções graves foi maior nos primeiros seis meses de tratamento. Os pacientes com AR apresentaram maior risco de infecções comparados com aqueles com espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, psoríase e artrite psoriásica. Os pacientes com outras doenças como LES, vasculites sistêmicas, síndrome de Sjögren, polimialgia reumática, sarcoidose pulmonar, esclerose múltipla, doença pulmonar ou hepatite alcoólica, também apresentaram maior risco de infecção.<sup>11</sup>

Nos registros britânico e americano, a incidência de infecções não foi diferente nos pacientes em tratamento com

anti-TNF (infiximabe, etanercepte e adalimumabe) comparados com pacientes em tratamento com DMARDS, após ajuste para idade, gênero, atividade de doença, comorbidades, manifestações extra-articulares, uso de corticosteroide e tabagismo.<sup>13</sup>

### INFECÇÕES NOS PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANTI-TNF

A citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) participa ativamente da defesa imunológica do nosso organismo, e os receptores do TNF- $\alpha$  estão presentes em quase todos os tipos celulares. Portanto, os pacientes expostos aos agentes biológicos anti-TNF apresentam risco significativo de ter infecções bacterianas, oportunistas e virais.<sup>11</sup>

Em relação às infecções bacterianas, os sítios mais comuns de infecção nos pacientes em tratamento com anti-TNF foram trato respiratório inferior, pele, partes moles, osso, articulações e trato urinário. O registro brasileiro (Biobada Brasil), em sua análise preliminar publicada em 2011, identificou incidência de infecções bacterianas de 23%, um pouco maior do que em outros registros. Os sítios acometidos por infecções graves e não graves foram: trato respiratório superior (28,6%), trato urinário (27,6%), infecções de pele e partes moles (18,9%) e pneumonia (5,8%). Nesse registro identificaram-se um caso de hanseníase tuberculóide e três casos de tuberculose, com a forma disseminada em dois deles.<sup>14</sup>

Nos pacientes com infecções de partes moles, identificou-se frequência maior dos agentes *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, além dos microrganismos comumente observados nas infecções de pacientes imunocomprometidos, como descrito na Tabela 48.1.<sup>15</sup> As bactérias intracelulares mais frequentemente isoladas foram *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Legionella pneumophila* e, com menor frequência, *Mycobacterium fortuitum*.<sup>13</sup>

No registro espanhol, identificou-se risco aumentado de listeriose em pacientes em tratamento com anti-TNF. Com base nessa informação recomenda-se aumentar o cuidado com alimentos lácteos não pasteurizados em tal população.<sup>16</sup>

A taxa de infecção por tuberculose, nos pacientes com AR em tratamento com anti-TNF, é maior do que nos pacientes com DMARDS e 3-4 vezes maior nos pacientes em tratamento com anticorpos monoclonais (infiximabe e adalimumabe) do que nos pacientes com etanercepte (Figura 48.2). O tempo médio para o diagnóstico de tuberculose foi de 5,5, 13,5 e 18,5 meses para infiximabe, etanercepte e adalimumabe, respectivamente. Essa taxa de infecção diminuiu muito após 2005, quando foram implementadas medidas para a pesquisa de tuberculose latente e indicada profilaxia nos casos selecionados.<sup>17</sup> A maioria das infecções registradas era extrapulmonar (65%), e 4% delas foram disseminadas.<sup>18</sup>

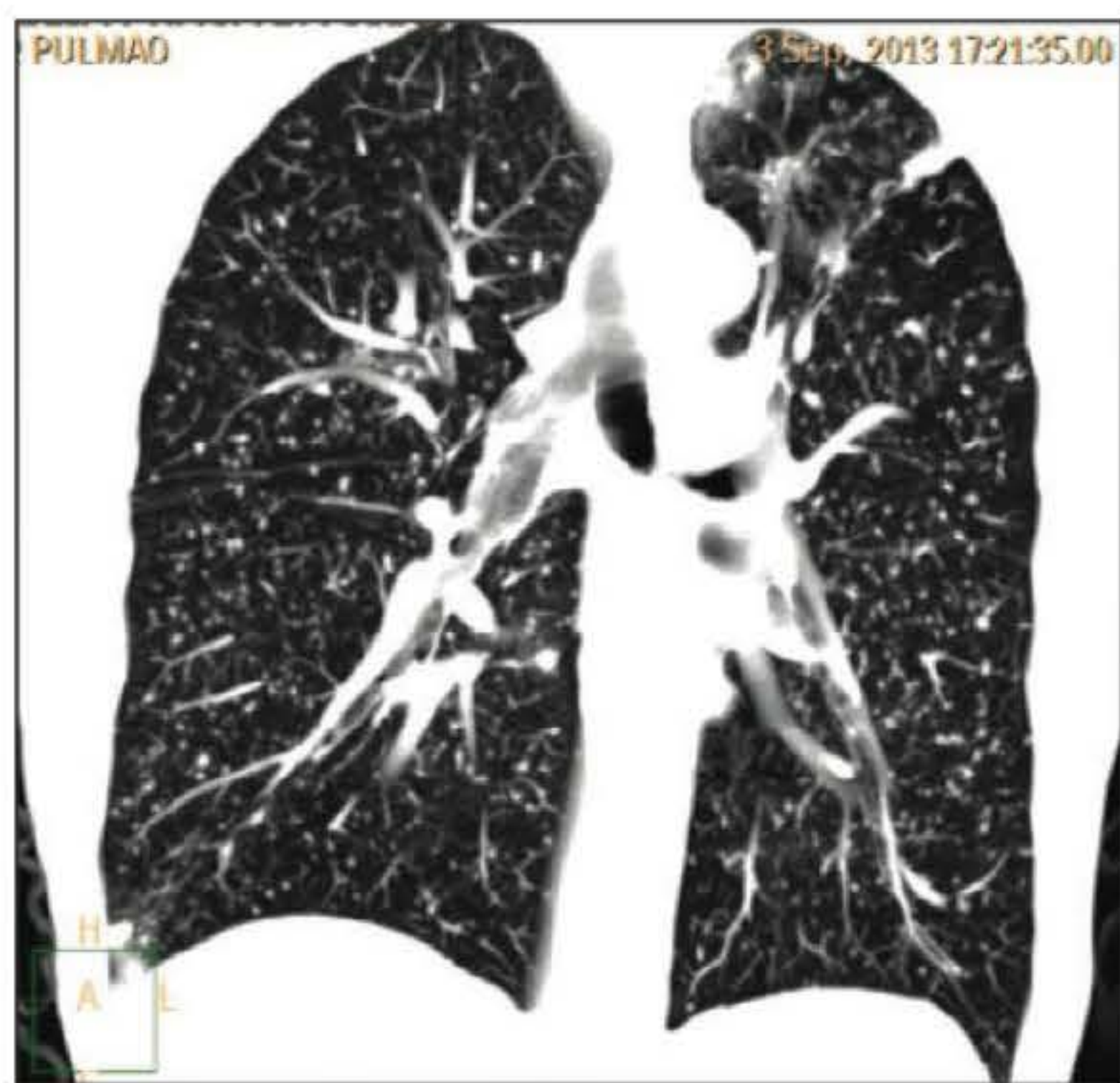
Os registros epidemiológicos alemão, espanhol e britânico identificaram aumento moderado de infecções pelo vírus da varicela zoster em pacientes expostos ao anti-TNF.<sup>15-19</sup> No estudo Corrona (Consortium of Rheumatology Researchers of North American), a infecção por varicela-zóster foi a infecção oportunista mais frequentemente registrada, com incidência de 44% quando se consideraram na análise pacientes em tratamento

**TABELA 48.3** Risco de infecções graves nos pacientes em tratamento com imunobiológicos comparados com controles

Agente biológico	Risco de infecção grave (OR 95% CI)
abatacepte	1,11 (0,66 a 1,87)
Adalimumabe	1,24 (0,81-1,88)
Anankira	1,83(0,85-3,95)
Certolizumabe peguillado	2,82 (1,27-6,29)*
Etanercepte	1,10 (0,74-1,65)
Golimumabe	1,37 (0,77-2,44)
Infiximabe	1,97 (1,41-2,75)*
Rituximabe	1,12 (0,81-1,54)
Tocilizumabe	1,67 (0,92-3,06)

\* Maior incidência de infecções graves nos pacientes que fizeram uso de certolizumabe e infiximabe.





**FIGURA 48.2** Imagem de angiotomografia computadorizada de tórax mostrando infiltrado nodular difuso compatível com tuberculose miliar de paciente com artrite reumatoide, em tratamento com prednisona, leflunomida e adalimumabe.

com DMARDS e anti-TNF (Figura 48.3). Os pacientes em uso de anti-TNF associado a outra droga imunossupressora, como metotrexato e azatioprina, foram aqueles que apresentaram maior frequência de casos do vírus varicela-zóster. Diante do exposto, torna-se importante a vacinação contra o vírus varicela-zóster, que prevenirá contra a primoinfecção e contra a infecção por herpes-zóster nos pacientes candidatos ao tratamento com imunobiológicos.<sup>20</sup>

Foram publicados diversos relatos de caso de pacientes com infecção pelo vírus Epstein-Barr realizando tratamento com agentes anti-TNF. Na maioria dos casos, a manifestação clínica relacionada à doença foi atípica e melhorou com a suspensão do agente biológico.<sup>20</sup> O conhecimento da sorologia viral antes do uso do imunobiológico pode ajudar no diagnóstico dos casos suspeitos.

A infecção pelo citomegalovírus é descrita com maior frequência em pacientes em tratamento com imunossupressores (azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida) e anti-TNF. Acometimentos pulmonar, ocular e intestinal foram mais frequentes nos pacientes realizando tratamento com imunossupressores e anti-TNF.<sup>20</sup>



**FIGURA 48.3** Lesões de Herpes-zóster em paciente com espondiloartrite em tratamento com infliximabe.

A leucoencefalopatia multifocal é uma doença fatal, desmielinizante e rara do sistema nervoso central. É causada pela reativação do vírus John Cunningham (JC), um tipo de poliomavírus humano. O tratamento com efalizumabe, rituximabe e infliximabe já foi associado à leucoencefalopatia multifocal. Ainda não foram descritos casos na literatura dessa associação com o tratamento com etanercepte e adalimumabe, provavelmente pela dificuldade de diagnóstico porque para tal deve-se ter alta suspeição diagnóstica. Imagens sugestivas de lesões causadas pela infecção do vírus JC podem ser visualizadas na ressonância nuclear magnética, mas o diagnóstico deve ser confirmado com a pesquisa de PCR quantitativo do DNA do vírus no líquido ou em biópsia cerebral. O teste de PCR tem sensibilidade de 76%-98% e especificidade de 98%-99%. Portanto, deve-se suspeitar de infecção pelo vírus JC nos pacientes em tratamento com imunossupressores associados ou não aos imunobiológicos, que apresentarem sintomas e sinais neurológicos novos, como desorientação, ataxia, distúrbios do sono ou perda visual.<sup>20</sup>

Em relação ao vírus da hepatite C, parece existir risco muito baixo de reativação durante o tratamento com os agentes biológicos. O risco de reativação do vírus da hepatite B é mais alto, em especial nos pacientes que fizeram o tratamento com infliximabe e na presença de pacientes com HBsAg positivo. Em pacientes com antecedentes de hepatite B, recomenda-se o uso concomitante de antivirais.<sup>15,16,19</sup>

### INFECÇÕES ASSOCIADAS A OUTROS IMUNOBIOLÓGICOS

Os outros agentes biológicos não direcionados para a citocina TNF- $\alpha$ , como tocilizumabe, rituximabe, abatacepte e os antagonistas da interleucina 1 (anakinra, rilonacepte e canakinumabe), também foram associados a diversos eventos adversos, principalmente infecções. A maioria desses agentes não anti-TNF foi estudada e desenvolvida para o tratamento dos pacientes com AR, no entanto muitos têm sido prescritos para pacientes com diagnóstico de outras doenças inflamatórias.<sup>17</sup>

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante, que se liga ao receptor solúvel e ao receptor transmembrana da interleucina 6 (IL6) e, por isso, consegue bloquear todos os sinais mediados por essa citocina.<sup>21</sup> Ele atua tanto na sintomatologia sistêmica quanto na sintomatologia articular da AR.<sup>22</sup>

A maioria dos ensaios clínicos que analisaram a segurança dos outros agentes biológicos, diferentemente dos estudos com anti-TNF, incluiu na metodologia vários critérios de inclusão e exclusão que limitaram a detecção de determinados eventos adversos. Além disso, informações importantes fornecidas pelas análises dos registros nacionais e internacionais são escassas com essas medicações, devido ao menor tempo de experiência. Revisão realizada pela Cochrane, como ilustrado na Tabela 48.3, não identificou maior frequência de infecções sérias nos pacientes em monoterapia com tocilizumabe (sem associação com DMARDS) comparados com indivíduos controles.<sup>11</sup> Em outra metanálise, os autores descreveram pequeno aumento no risco de infecção nos pacientes em tratamento com tocilizumabe na dose de 8 mg/kg associado ao metotrexato, configurando assim maior risco de infecção grave nos pacientes com maior dose



de tocilizumabe e naqueles que associaram DMARD ao tocilizumabe. Os principais sítios de infecção identificados foram pele, tecido subcutâneo, trato respiratório, trato urinário e gastrointestinal, principalmente diverticulite. Pneumonia e celulite foram as infecções mais comuns.<sup>23</sup>

Nos ensaios realizados, a incidência de infecções oportunistas nos pacientes em tratamento com tocilizumabe, incluindo tuberculose, foi de 0,85% (34 casos) depois de uma média de tempo de tratamento de 3,1 anos.<sup>24</sup> No ensaio clínico Toward identificou-se apenas um caso de infecção pelo *Mycobacterium avium intracellulare*. A maioria das infecções era leve a moderada, porém algumas infecções graves foram descritas, inclusive com evolução para óbito.<sup>24</sup>

É importante frisar que o tocilizumabe pode suprimir as reações de fase aguda, como febre e aumento de proteína C reativa, e induzir transitoriamente a redução na contagem de neutrófilos, podendo dificultar o diagnóstico de infecção nesses pacientes.<sup>24</sup> Nesses casos, a concentração sérica de procalcitonina pode ajudar porque é um excelente marcador de infecção bacteriana sistêmica.<sup>25</sup>

Metanálise recente concluiu que o risco de eventos adversos nos pacientes em tratamento com tocilizumabe é comparável com o risco de outros agentes biológicos, embora o risco de infecções graves pareça ser menor do que com os agentes anti-TNF. Entretanto, no estudo japonês realizado após comercialização da medicação, a taxa de infecções graves foi semelhante aos estudos com infliximabe e etanercepte.<sup>22,26</sup>

Em relação ao rituximabe, a incidência de infecções graves em pacientes com AR parece não ser diferente da observada em pacientes controles segundo metanálise publicada pela Cochrane.<sup>11</sup> As taxas de infecção permaneceram estáveis na fase inicial do tratamento, após múltiplos cursos de tratamento na fase de manutenção, e não se modificaram mesmo quando o rituximabe foi indicado antes ou depois de outro imunobiológico.<sup>27</sup> As infecções mais comuns são respiratórias, urinárias e gastrointestinais. Infecções oportunistas são raras, mas já se descreveram casos de septicemia por *Candida*, infecção pulmonar por *Scedosporium*, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, leucoencefalopatia multifocal progressiva e casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.<sup>27</sup>

A dosagem das imunoglobulinas pode reduzir após a infusão de rituximabe, principalmente a imunoglobulina M (IgM) e a imunoglobulina G (IgG). Os pacientes com níveis séricos reduzidos da IgG apresentaram maior número de infecções. Os pacientes que se infectaram na vigência do tratamento com rituximabe apresentavam maior duração da doença, menor contagem média de CD19, menor dosagem sérica de IgG, maior idade e estavam em tratamento com maior número de DMARDS.<sup>27</sup>

Autores chineses publicaram uma revisão e uma metanálise que analisaram a segurança e a eficácia de 611 pacientes com LES em tratamento com rituximabe. Sessenta e três por cento dos eventos adversos registrados foram causados por infecção. As infecções mais comuns foram urinárias e respiratórias, como observado em pacientes com AR. Foram descritos dois casos de septicemia, dois casos de candidíase e um caso de catapora.<sup>27</sup>

Registro sueco analisou a frequência de infecções nos pacientes recebendo tratamento com rituximabe, com várias doenças autoimunes, como vasculites, dermatopolimiosite, síndrome de

Sjögren, LES, doença mista do tecido conjuntivo, esclerose múltipla e miastenia grave, entre outras. Doze por cento dos pacientes cursaram com infecções graves, com taxa de infecção séria de 5,3 por 100 pacientes/ano. As infecções mais comuns foram bacterianas, seguidas por vírus e fungos. As infecções oportunistas foram diagnosticadas mais frequentemente nos pacientes com LES, e as bactérias mais isoladas foram *Salmonella typhimurium*, *Listeria meningitidis* e meningococos.<sup>28</sup>

No estudo que avaliou a segurança e a eficácia do abatacepte, a incidência de infecção grave foi de 4,2 por 100 pacientes/ano. No estudo de acompanhamento realizado posteriormente, a incidência reduziu para 3,2 por 100 pacientes/ano, sugerindo que o risco de infecções graves é maior nos primeiros três anos de tratamento desse imunobiológico. Essa incidência não difere daquela observada nos pacientes com AR recebendo tratamento com DMARDS.<sup>11,29</sup> As infecções mais frequentemente associadas ao abatacepte são respiratórias, e poucos casos de tuberculose e outras infecções oportunistas foram publicados até o momento.<sup>30,31</sup>

Os bloqueadores da IL1, que estão sendo estudados para tratamento de doenças reumáticas, principalmente as síndromes autoinflamatórias, são anakinra (antagonista do receptor da IL1), rilonacepte (proteína acessória do receptor da IL1 combinada com o receptor de IL1 fixado na porção Fc da IgG humana) e o canakinumabe (anticorpo monoclonal humano anti-IL1-β).<sup>32</sup>

Em geral, os efeitos adversos do rilonacepte e do canakinumabe são discretos. As principais infecções descritas são respiratórias, com ênfase para a maior frequência de sinusites. No estudo inicial do rilonacepte, não foram descritos casos de infecções oportunistas nem casos de tuberculose.<sup>33,34</sup>

Os pacientes que realizaram tratamento com anakinra não apresentaram maior risco de infecções graves comparados com os pacientes controles. No entanto, a frequência de infecções, de forma geral, foi mais expressiva do que com os demais bloqueadores de IL1. As infecções graves mais identificadas foram pneumonia, infecções de partes moles e ósseas. Os pacientes que receberam maiores dosagens da medicação também apresentaram maior frequência de infecções.<sup>27</sup> As infecções oportunistas foram raramente identificadas nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização.<sup>35</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:663-70.
2. Isada CM. Safety issues in vasculitis: infections and immunizations in the immunosuppressed host. *Clev Clin J Med*. 2012; 79(Suppl 3):S38-45.
3. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis/dermatomyositis. *Infec Dis Clin N Am*. 2006; 20(4):849-75.
4. Iriya SM, Capellozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in São Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*. 2001; 161(12):1557-61.
5. Souza DC, Sato AH, Sato EL. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012; 39(3):496-503.



6. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23:358-65.
7. Ali T, Kaitha S, Mahmood S et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2013; 5:79-99.
8. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, Babini A, Moreno A, D'Cruz D, Khamashta MA. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine*. 2008; 87(6):311-8.
9. Tselios K, Tsiok R, Sarantopoulos A, Mouloudi E, Boura P. Influenza A/H1N1 septic shock in a patient with systemic lupus erythematosus. A case report *BMC Infect Dis*. 2011; 11:358-61.
10. Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de biobadaser. *Reumatol Clin*. 2011; 6(S3):S1-6.
11. Filippini G, Skoetz N, Francis D et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library*. 2013; Issue 2.
12. Doran M, Crowson C, Pond G et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2287-93.
13. Dixon W, Watson K, Hyrich K et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy results from the british society for rheumatology biologics register. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2368-76.
14. Tilton D, Silveira I, Louzada P et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do Biobada-Brasi. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(2):145-60.
15. Galloway J, Mercer L, Moseley A et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the british society for rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2012; 24:1-6.
16. Comité científico de biobaser. Registro espanol de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol*. 2002; 29:29-99.
17. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin N Am*. 2009; 35:183-99.
18. Dixon W, Hyrich K, Watson K et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:522-8.
19. Dixon W, Carmona L, Finckh A et al. Euler points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1596-602.
20. Kim S, Scolomon D. Tumor necrosis factor blockade and risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(3):165-74.
21. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y et al. Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012; 5:27-42.
22. Campbell L, Che C, Bhagat S et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011; 50:552-62.
23. Genovese M, McKay J, Nasonov E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:2968-80.
24. Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10(1):123-31.
25. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentration for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune disease. *J Rheumatol*. 2008; 35:114-9.
26. Koibe T, Harigai M, Inokuma S et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:2148-51.
27. Vollenhoven R, Emery P, Bingham C et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 0:1-7.
28. Tony H, Burmester G, Koops HS et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13:R75.
29. Kremer J, Russell A, Emery P. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1826-30.
30. Westhovens R, Robles M, Ximenes A et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1870-7.
31. Simon T, Askling J, Lacaille D et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12:R67.
32. Moltó A, Olivé A. Anti-IL-1 molecules: New comers and new indications. *Joint Bone Spine*. 2010; 77:102-7.
33. Dubois E, Rissmann R, Cohen A. Rilonacept and canakinumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71:639-41.
34. Hoffman H, Throne M, Amar N et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin. Associated periodic syndromes results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(8):2443-52.
35. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(1):25-32.







# Classificação, nomenclatura e codificação das doenças reumáticas

O conceito de “reumatismo” remonta a, pelo menos, 2.400 anos; o termo *rheuma* foi encontrado em parte da obra de Hipócrates de Cós, intitulada *On the Locations in the Human Body* (século IV a.C.), um dos 50 tratados que formam o *Corpus Hippocraticum*. Ele acreditava que o reumatismo seria como um fluxo que escorria para as articulações. Na Grécia antiga, utilizava-se *rheuma* como sinônimo de catarros, de acordo com os conceitos humorais então vigentes, segundo os quais esse humor de composição alterada, proveniente do cérebro, atingiria as articulações. Nessa época, as doenças baseavam-se no adoecimento de 4 humores: sangue, muco, bile amarela e bile escura.

O conceito humoral de “reumatismo”, elaborado àquela época, não delimitava, entretanto, um grupo de doenças autônomas, e até hoje, infelizmente, ainda há médicos que rotulam os pacientes como portadores de “reumatismo” ou “sinovite”.

As doenças reumáticas, de uma forma ou de outra, afetam milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, situam-se como a terceira causa principal de incapacidade para o trabalho, suplantadas apenas pelas doenças psiquiátricas e cardiovasculares.

Existem mais de 200 doenças reumáticas, reconhecidas e classificadas pelo Colégio Americano de Reumatologia, que acometem as pessoas das mais variadas formas. Há doenças que acometem somente as articulações; outras envolvem apenas as estruturas periarticulares (músculos, ligamentos, bursas e tendões); em outras doenças sistêmicas não reumáticas, o sistema musculoesquelético é tão afetado quanto os órgãos internos, e, finalmente, as doenças difusas do tecido conjuntivo levam a injúrias do sistema musculoesquelético, da pele e de quaisquer órgãos da economia corporal.

As classificações mais utilizadas em todo o mundo são as elaboradas pela Academia Americana de Reumatologia, em 1983; a adotada pela 43ª Assembleia Mundial de Saúde (10ª revisão); e a organizada pela Organização Mundial da Saúde desde 1993.

## NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS (ARA – 1983) E CODIFICAÇÃO CONFORME O CID, 10ª REVISÃO (OMS), 1993

### ARTROPATIAS

#### Artropatias infecciosas

<b>M00</b>	<i>Artrite piogênica</i>
<b>M00.0</b>	Artrite e poliartrite estafilocócicas
<b>M00.1</b>	Artrite e poliartrite pneumocócicas
<b>M00.2</b>	Outras artrites e poliartrites estreptocócicas
<b>M00.8</b>	Artrite e poliartrite devidas a outro agente bacteriano especificado
<b>M00.9</b>	Artrite piogênica, não especificada
<b>M01*</b>	<i>Infecções diretas da articulação em doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte</i>
<b>M01.0*</b>	Artrite meningocócica (A39.8†)
<b>M01.1*</b>	Artrite tuberculosa (A18.0†)
<b>M01.2*</b>	Artrite na doença de Lyme (A69.2†)
<b>M01.3*</b>	Artrite em outras doenças bacterianas classificadas em outra parte
<b>M01.4*</b>	Artrite na rubéola (B06.8†)
<b>M01.5*</b>	Artrite em outras doenças virais classificadas em outra parte
<b>M01.6*</b>	Artrite em micoses (B35-B49†)
<b>M01.8*</b>	Artrite em outras doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte
<b>M02</b>	<i>Artropatias reacionais</i>
<b>M02.0</b>	Artropatia pós-derivação intestinal
<b>M02.1</b>	Artropatia pós-disentérica
<b>M02.2</b>	Artropatia pós-imunização
<b>M02.3</b>	Doença de Reiter
<b>M02.8</b>	Outras artropatias reacionais
<b>M02.9</b>	Artropatia reacional, não especificada



- M03\*** *Artropatias pós-infecciosas e reacionais em doenças infecciosas classificadas em outra parte*
- M03.0\*** Artrite pós-meningocócica (A39.8†)
- M03.1\*** Artropatia pós-infecciosa na sífilis (A50.5†)
- M03.2\*** Outras artropatias pós-infecciosas em doenças classificadas em outra parte
- M03.6\*** Artropatia reacional em outras doenças classificadas em outra parte

### Poliartropatias inflamatórias

- M05** *Artrite reumatoide soropositiva*
- M05.0** Síndrome de Felty
- M05.1** Doença reumatoide do pulmão (J99.0\*)
- M05.2** Vasculite reumatoide
- M05.3** Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8** Outras artrites reumatoides soropositivas
- M05.9** Artrite reumatoide soropositiva não especificada
- M06** *Outras artrites reumatoides*
- M06.0** Artrite reumatoide soronegativa
- M06.1** Doença de Still do adulto
- M06.2** Bursite reumatoide
- M06.3** Nódulo reumatoide
- M06.4** Poliartropatia inflamatória
- M06.8** Outras artrites reumatoides especificadas
- M06.9** Artrite reumatoide não especificada
- M07\*** *Artropatias psoriásicas e enteropáticas*
- M07.0\*** Artropatia psoriásica interfalangiana distal (L40.5†)
- M07.1\*** Artrite mutilante (L40.5†)
- M07.2\*** Espondilite psoriásica (L40.5†)
- M07.3\*** Outras artropatias psoriásicas (L40.5†)
- M07.4\*** Artropatia na doença de Crohn [enterite regional] (K50.-†)
- M07.5\*** Artropatia na colite ulcerativa (K51.-†)
- M07.6\*** Outras artropatias enteropáticas
- M08** *Artrite juvenil*
- M08.0** Artrite reumatoide juvenil
- M08.1** Espondilite anquilosante juvenil
- M08.2** Artrite juvenil com início sistêmico
- M08.3** Poliartrite juvenil (soronegativa)
- M08.4** Artrite juvenil pauciarticular
- M08.8** Outras artrites juvenis
- M08.9** Artrite juvenil não especificada
- M09\*** *Artrite juvenil em doenças classificadas em outra parte*
- M09.0\*** Artrite juvenil na psoríase (L40.5†)
- M09.1\*** Artrite juvenil na doença de Crohn [enterite regional] (K50.-†)
- M09.2\*** Artrite juvenil na colite ulcerativa (K51.-†)
- M09.8\*** Artrite juvenil em outras doenças classificadas em outra parte
- M10** *Gota*
- M10.0** Gota idiopática
- M10.1** Gota induzida por chumbo
- M10.2** Gota induzida por drogas
- M10.3** Gota devida a disfunção renal
- M10.4** Outra gota secundária

- M10.9** Gota, não especificada
- M11** *Outras artropatias por deposição de cristais*
- M11.0** Doença por deposição de hidroxiapatita
- M11.1** Condrocálcinose familiar
- M11.2** Outras condrocálcinoses
- M11.8** Outras artropatias especificadas por deposição de cristais
- M11.9** Artropatia por deposição de cristais não especificada
- M12** *Outras artropatias especificadas*
- M12.0** Artropatia pós-reumática crônica [Jaccoud]
- M12.1** Doença de Kaschin-Beck
- M12.2** Sinovite vilonodular (pigmentada)
- M12.3** Reumatismo palindrômico
- M12.4** Hidrartrose intermitente
- M12.5** Artropatia traumática
- M12.8** Outras artropatias específicas, não classificadas em outra parte
- M13** *Outras artrites*
- M13.0** Poliartrite não especificada
- M13.1** Monoartrites não classificadas em outra parte
- M13.8** Outras artrites especificadas
- M13.9** Artrite não especificada
- M14\*** *Artropatias em outras doenças classificadas em outra parte*
- M14.0\*** Artropatia gotosa devida a defeitos enzimáticos e a outras doenças hereditárias
- M14.1\*** Artropatia por depósito de cristais em outras doenças metabólicas classificadas em outra parte
- M14.2\*** Artropatia diabética (E10-E14† com quarto caráter comum .6)
- M14.3\*** Dermatoartrite lipóide (E78.8†)
- M14.4\*** Artropatia na amiloidose (E85.-\*)
- M14.5\*** Artropatias em outras doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas
- M14.6\*** Artropatia neuropática
- M14.8\*** Artropatias em outras doenças especificadas classificadas em outra parte

### Artroses

- M15** *Poliartrose*
- M15.0** (Osteo)artrose primária generalizada
- M15.1** Nódulos de Heberden (com artropatia)
- M15.2** Nódulos de Bouchard (com artropatia)
- M15.3** Artrose múltipla secundária
- M15.4** (Osteo)artrose erosiva
- M15.8** Outras poliartroses
- M15.9** Poliartrose não especificada
- M16** *Coxartrose [artrose do quadril]*
- M16.0** Coxartrose primária bilateral
- M16.1** Outras coxartroses primárias
- M16.2** Coxartrose bilateral resultante de displasia
- M16.3** Outras coxartroses displásicas
- M16.4** Coxartrose bilateral pós-traumática
- M16.5** Outras coxartroses pós-traumáticas
- M16.6** Outras coxartroses secundárias bilaterais
- M16.7** Outras coxartroses secundárias
- M16.9** Coxartrose não especificada



<b>M17</b>	<i>Gonartrose [artrose do joelho]</i>
<b>M17.0</b>	Gonartrose primária bilateral
<b>M17.1</b>	Outras gonartroses primárias
<b>M17.2</b>	Gonartrose pós-traumática bilateral
<b>M17.3</b>	Outras gonartroses pós-traumáticas
<b>M17.4</b>	Outras gonartroses secundárias bilaterais
<b>M17.5</b>	Outras gonartroses secundárias
<b>M17.9</b>	Gonartrose não especificada
<b>M18</b>	<i>Artrose da primeira articulação carpometacarpiana</i>
<b>M18.0</b>	Artrose primária bilateral das primeiras articulações carpometacarpianas
<b>M18.1</b>	Outras artroses primárias da primeira articulação carpometacarpiana
<b>M18.2</b>	Artrose pós-traumática bilateral da primeira articulação carpometacarpiana
<b>M18.3</b>	Outras artroses pós-traumáticas da primeira articulação carpometacarpiana
<b>M18.4</b>	Outras artroses secundárias bilaterais das primeiras articulações carpometacarpianas
<b>M18.5</b>	Outras artroses secundárias da primeira articulação carpometacarpiana
<b>M18.9</b>	Artrose não especificada da primeira articulação carpometacarpiana
<b>M19</b>	<i>Outras artroses</i>
<b>M19.0</b>	Artrose primária de outras articulações
<b>M19.1</b>	Artrose pós-traumática de outras articulações
<b>M19.2</b>	Artrose secundária de outras articulações
<b>M19.8</b>	Outras artroses especificadas
<b>M19.9</b>	Artrose não especificada

### Outros transtornos articulares

<b>M20</b>	<i>Deformidades adquiridas dos dedos das mãos e dos pés</i>
<b>M20.0</b>	Deformidade(s) do(s) dedo(s) das mãos
<b>M20.1</b>	Hálux valgo (adquirido)
<b>M20.2</b>	Hálux rígido
<b>M20.3</b>	Outra deformidade do hálux (adquirida)
<b>M20.4</b>	Dedo(s) do pé em malho (adquirido)
<b>M20.5</b>	Outras deformidades (adquiridas) do(s) dedo(s) dos pés
<b>M20.6</b>	Deformidade adquirida não especificada do(s) dedo(s) dos pés
<b>M21</b>	<i>Outras deformidades adquiridas dos membros</i>
<b>M21.0</b>	Deformidade em valgo, não classificada em outra parte
<b>M21.1</b>	Deformidade em varo, não classificada em outra parte
<b>M21.2</b>	Deformidade em flexão
<b>M21.3</b>	Mão (pulso) ou pé pendente (adquirido)
<b>M21.4</b>	Pé chato [pé plano] (adquirido)
<b>M21.5</b>	Mão e pé em garra e mão e pé tortos adquiridos
<b>M21.6</b>	Outras deformidades adquiridas do tornozelo e do pé
<b>M21.7</b>	Desigualdade (adquirida) do comprimento dos membros
<b>M21.8</b>	Outras deformidades adquiridas especificadas dos membros

<b>M21.9</b>	Deformidade adquirida não especificada de membro
<b>M22</b>	<i>Transtornos da rótula [patela]</i>
<b>M22.0</b>	Deslocamento recidivante da rótula
<b>M22.1</b>	Subluxação recidivante da rótula
<b>M22.2</b>	Transtornos femoropatelares
<b>M22.3</b>	Outros desarranjos da rótula
<b>M22.4</b>	Condromalacia da rótula
<b>M22.8</b>	Outros transtornos da rótula
<b>M22.9</b>	Transtorno da rótula não especificado
<b>M23</b>	<i>Transtornos internos dos joelhos</i>
<b>M23.0</b>	Menisco cístico
<b>M23.1</b>	Menisco discoide (congenito)
<b>M23.2</b>	Transtornos do menisco devidos a ruptura ou lesão antiga
<b>M23.3</b>	Outros transtornos do menisco
<b>M23.4</b>	Corpo flutuante no joelho
<b>M23.5</b>	Instabilidade crônica do joelho
<b>M23.6</b>	Outras rupturas espontâneas de ligamento(s) do joelho
<b>M23.8</b>	Outros transtornos internos do joelho
<b>M23.9</b>	Transtorno interno não especificado do joelho
<b>M24</b>	<i>Outros transtornos articulares específicos</i>
<b>M24.0</b>	Corpo flutuante em articulação
<b>M24.1</b>	Outros transtornos das cartilagens articulares
<b>M24.2</b>	Transtornos de ligamentos
<b>M24.3</b>	Deslocamento e subluxação patológicos de articulação não classificados em outra parte
<b>M24.4</b>	Deslocamento e subluxação recidivantes de articulação
<b>M24.5</b>	Contratura articular
<b>M24.6</b>	Ancilose articular
<b>M24.7</b>	Protrusão do acetábulo
<b>M24.8</b>	Outros transtornos articulares específicos não classificados em outra parte
<b>M24.9</b>	Desarranjo articular não especificado
<b>M25</b>	<i>Outros transtornos articulares não classificados em outra parte</i>
<b>M25.0</b>	Hemartrose
<b>M25.1</b>	Fístula articular
<b>M25.2</b>	Articulação plana ou retificada
<b>M25.3</b>	Outras instabilidades articulares
<b>M25.4</b>	Derrame articular
<b>M25.5</b>	Dor articular
<b>M25.6</b>	Rigidez articular não classificada em outra parte
<b>M25.7</b>	Osteófito
<b>M25.8</b>	Outros transtornos articulares não especificados
<b>M25.9</b>	Transtorno articular não especificado

### DOENÇAS SISTÊMICAS DO TECIDO CONJUNTIVO

<b>M30</b>	<i>Poliarterite nodosa e afecções correlatas</i>
<b>M30.0</b>	Poliarterite nodosa
<b>M30.1</b>	Poliarterite com comprometimento pulmonar [Churg-Strauss]
<b>M30.2</b>	Poliarterite juvenil
<b>M30.3</b>	Síndrome de linfonodos mucocutâneos [Kawasaki]



<b>M30.8</b>	Outras afecções comuns na poliarterite nodosa
<b>M31</b>	<i>Outras vasculopatias necrosantes</i>
<b>M31.0</b>	Angeíte de hipersensibilidade
<b>M31.1</b>	Microangiopatia trombótica
<b>M31.2</b>	Granuloma letal da linha média
<b>M31.3</b>	Granulomatose de Wegener
<b>M31.4</b>	Síndrome do arco aórtico [Takayasu]
<b>M31.5</b>	Arterite de células gigantes com polimialgia reumática
<b>M31.6</b>	Outras arterites de células gigantes
<b>M31.8</b>	Outras vasculopatias necrosantes especificadas
<b>M31.9</b>	Vasculopatia necrosante não especificada
<b>M32</b>	<i>Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]</i>
<b>M32.0</b>	Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] induzido por drogas
<b>M32.1</b>	Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas
<b>M32.8</b>	Outras formas de lúpus eritematoso disseminado [sistêmico]
<b>M32.9</b>	Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] não especificado
<b>M33</b>	<i>Dermatopoliomiosite</i>
<b>M33.0</b>	Dermatomiosite juvenil
<b>M33.1</b>	Outras dermatomiosites
<b>M33.2</b>	Polimiosite
<b>M33.9</b>	Dermatopolimiosite não especificada
<b>M34</b>	<i>Esclerose sistêmica</i>
<b>M34.0</b>	Esclerose sistêmica progressiva
<b>M34.1</b>	Síndrome CR(E)ST
<b>M34.2</b>	Esclerose sistêmica induzida por droga e substâncias químicas
<b>M34.8</b>	Outras formas de esclerose sistêmica
<b>M34.9</b>	Esclerose sistêmica não especificada
<b>M35</b>	<i>Outras afecções sistêmicas do tecido conjuntivo</i>
<b>M35.0</b>	Síndrome seca [Sjögren]
<b>M35.1</b>	Outras síndromes superpostas
<b>M35.2</b>	Doença de Behçet
<b>M35.3</b>	Polimialgia reumática
<b>M35.4</b>	Fasciite (eosinofílica) difusa
<b>M35.5</b>	Fibroesclerose multifocal
<b>M35.6</b>	Paniculite recidivante [Weber-Christian]
<b>M35.7</b>	Síndrome de hipermobilidade
<b>M35.8</b>	Outro comprometimento sistêmico especificado do tecido conjuntivo
<b>M35.9</b>	Comprometimento sistêmico não especificado do tecido conjuntivo
<b>M36*</b>	<i>Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo em doenças classificadas em outra parte</i>
<b>M36.0*</b>	Dermato(poli)miosite em doenças neoplásicas (C00-D48†)
<b>M36.1</b>	Artropatia em doenças neoplásicas (C00-D48†)
<b>M36.2*</b>	Artropatia hemofílica (D66-D68†)
<b>M36.3*</b>	Artropatias em outras doenças hematológicas (D50-D76†)
<b>M36.4</b>	Artropatia associada a reações de hipersensibilidade classificadas em outra parte
<b>M36.8*</b>	Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo em outras doenças classificadas em outra parte

## DORSOPATIAS

### Dorsopatias deformantes

<b>M40</b>	<i>Cifose e lordose</i>
<b>M40.0</b>	Cifose postural
<b>M40.1</b>	Outras cifoses secundárias
<b>M40.2</b>	Outras cifoses e as não especificadas
<b>M40.3</b>	Síndrome da retificação da coluna vertebral
<b>M40.4</b>	Outras lordoses
<b>M40.5</b>	Lordose não especificada
<b>M41</b>	<i>Escoliose</i>
<b>M41.0</b>	Escoliose idiopática infantil
<b>M41.1</b>	Escoliose idiopática juvenil
<b>M41.2</b>	Outras escolioses idiopáticas
<b>M41.3</b>	Escoliose toracogênica
<b>M41.4</b>	Escoliose neuromuscular
<b>M41.5</b>	Outras escolioses secundárias
<b>M41.8</b>	Outras formas de escoliose
<b>M41.9</b>	Escoliose não especificada
<b>M42</b>	<i>Osteocondrose da coluna vertebral</i>
<b>M42.0</b>	Osteocondrose vertebral juvenil
<b>M42.1</b>	Osteocondrose vertebral do adulto
<b>M42.9</b>	Osteocondrose vertebral não especificada
<b>M43</b>	<i>Outras dorsopatias deformantes</i>
<b>M43.0</b>	Espondilólise
<b>M43.1</b>	Espondilolistese
<b>M43.2</b>	Outras fusões da coluna vertebral
<b>M43.3</b>	Subluxação atlantoaxial recidivante com mielopatia
<b>M43.4</b>	Outras subluxações atlantoaxiais recidivantes
<b>M43.5</b>	Outras subluxações vertebrais recidivantes
<b>M43.6</b>	Torcicolo
<b>M43.8</b>	Outras dorsopatias deformantes especificadas
<b>M43.9</b>	Dorsopatia deformante não especificada

### Espondilopatias

<b>M45</b>	<i>Espondilite anquilosante</i>
<b>M46</b>	<i>Outras espondilopatias inflamatórias</i>
<b>M46.0</b>	Entesopatia vertebral
<b>M46.1</b>	Sacroileíte não classificada em outra parte
<b>M46.2</b>	Osteomielite das vértebras
<b>M46.3</b>	Infecção (piogênica) do disco intervertebral
<b>M46.4</b>	Discite não especificada
<b>M46.5</b>	Outras espondilopatias infecciosas
<b>M46.8</b>	Outras espondilopatias inflamatórias especificadas
<b>M46.9</b>	Espondilopatia inflamatória não especificada
<b>M47</b>	<i>Espondilose</i>
<b>M47.0</b>	Síndromes de compressão da artéria espinal anterior ou vertebral anterior (G99.2*)
<b>M47.1</b>	Outras espondiloses com mielopatia
<b>M47.2</b>	Outras espondiloses com radiculopatias
<b>M47.8</b>	Outras espondiloses
<b>M47.9</b>	Espondilose não especificada
<b>M48</b>	<i>Outras espondilopatias</i>
<b>M48.0</b>	Estenose da coluna vertebral
<b>M48.1</b>	Hiperostose anquilosante [Forestier]
<b>M48.2</b>	Vértebras com sindesmófitos ( <i>kissing spine</i> )
<b>M48.3</b>	Espondilopatia traumática



<b>M48.4</b>	Fratura de fadiga de vértebra
<b>M48.5</b>	Vértebra colapsada não classificada em outra parte
<b>M48.8</b>	Outras espondilopatias especificadas
<b>M48.9</b>	Espondilopatia não especificada
<b>M49*</b>	<i>Espondilopatias em doenças classificadas em outra parte</i>
<b>M49.0*</b>	Tuberculose da coluna vertebral (A18.0†)
<b>M49.1*</b>	Espondilite por <i>Brucella</i> (A23.-†)
<b>M49.2*</b>	Espondilite por enterobactérias (A01-A04†)
<b>M49.3*</b>	Espondilopatia em outras doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte
<b>M49.4*</b>	Espondilopatia neuropática
<b>M49.5*</b>	Vértebra colapsada em doenças classificadas em outra parte
<b>M49.8*</b>	Espondilopatia em outras doenças classificadas em outra parte

### Outras dorsopatias

<b>M50</b>	<i>Transtornos dos discos cervicais</i>
<b>M50.0</b>	Transtorno do disco cervical com mielopatia (G99.2*)
<b>M50.1</b>	Transtornos do disco cervical com radiculopatia
<b>M50.2</b>	Outro deslocamento de disco cervical
<b>M50.3</b>	Outra degeneração de disco cervical
<b>M50.8</b>	Outros transtornos de discos cervicais
<b>M50.9</b>	Transtorno não especificado de disco cervical
<b>M51</b>	<i>Outros transtornos de discos intervertebrais</i>
<b>M51.0</b>	Transtornos de discos lombares e de outros discos intervertebrais com mielopatia (G99.2*)
<b>M51.1</b>	Transtornos de discos lombares e de outros discos intervertebrais com radiculopatia
<b>M51.2</b>	Outros deslocamentos discais intervertebrais especificados
<b>M51.3</b>	Outra degeneração especificada de disco intervertebral
<b>M51.4</b>	Nódulos de Schmorl
<b>M51.8</b>	Outros transtornos especificados de discos intervertebrais
<b>M51.9</b>	Transtorno não especificado de disco intervertebral
<b>M53</b>	<i>Outras dorsopatias não classificadas em outra parte</i>
<b>M53.0</b>	Síndrome cervicocraniana
<b>M53.1</b>	Síndrome cervicobraquial
<b>M53.2</b>	Instabilidades da coluna vertebral
<b>M53.3</b>	Transtornos sacrococcígeos não classificados em outra parte
<b>M53.8</b>	Outras dorsopatias especificadas
<b>M53.9</b>	Dorsopatia não especificada
<b>M54</b>	<i>Dorsalgia</i>
<b>M54.0</b>	Paniculite atingindo regiões do pescoço e do dorso
<b>M54.1</b>	Radiculopatia
<b>M54.2</b>	Cervicalgia
<b>M54.3</b>	Ciática
<b>M54.4</b>	Lumbago com ciática
<b>M54.5</b>	Dor lombar baixa
<b>M54.6</b>	Dor na coluna torácica
<b>M54.8</b>	Outra dorsalgia
<b>M54.9</b>	Dorsalgia não especificada

## TRANSTORNOS DOS TECIDOS MOLES

### Transtornos musculares

<b>M60</b>	<i>Miosite</i>
<b>M60.0</b>	Miosite infecciosa
<b>M60.1</b>	Miosite intersticial
<b>M60.2</b>	Granuloma de corpo estranho no tecido mole não classificado em outra parte
<b>M60.8</b>	Outras miosites
<b>M60.9</b>	Miosite não especificada
<b>M61</b>	<i>Calcificação e ossificação do músculo</i>
<b>M61.0</b>	Miosite ossificante traumática
<b>M61.1</b>	Miosite ossificante progressiva
<b>M61.2</b>	Calcificação e ossificação paralítica de músculo
<b>M61.3</b>	Calcificação e ossificação de músculo associadas a queimaduras
<b>M61.4</b>	Outra calcificação de músculo
<b>M61.5</b>	Outra ossificação de músculo
<b>M61.9</b>	Calcificação e ossificação de músculo não especificadas
<b>M62</b>	<i>Outros transtornos musculares</i>
<b>M62.0</b>	Diástase de músculo
<b>M62.1</b>	Outras rupturas musculares (não traumáticas)
<b>M62.2</b>	Infarto isquêmico do músculo
<b>M62.3</b>	Síndrome de imobilidade (paraplégica)
<b>M62.4</b>	Contratura de músculo
<b>M62.5</b>	Perda e atrofia muscular não classificadas em outra parte
<b>M62.6</b>	Distensão muscular
<b>M62.8</b>	Outros transtornos musculares especificados
<b>M62.9</b>	Transtorno muscular não especificado
<b>M63*</b>	<i>Transtornos de músculo em doenças classificadas em outra parte</i>
<b>M63.0*</b>	Miosite em doenças bacterianas classificadas em outra parte
<b>M63.1</b>	Miosite em doenças infecciosas causadas por protozoário e parasitas classificadas em outra parte
<b>M63.2*</b>	Miosite em outras doenças infecciosas classificadas em outra parte
<b>M63.3*</b>	Miosite na sarcoidose (D86.8†)
<b>M63.8*</b>	Outros transtornos musculares em doenças classificadas em outra parte

### Transtornos das sinóvias e dos tendões

<b>M65</b>	<i>Sinovite e tenossinovite</i>
<b>M65.0</b>	Abscesso da bainha tendínea
<b>M65.1</b>	Outras (teno)sinovites infecciosas
<b>M65.2</b>	Tendinite calcificada
<b>M65.3</b>	Dedo em gatilho
<b>M65.4</b>	Tenossinovite estilóide radial [de de Quervain]
<b>M65.8</b>	Outras sinovites e tenossinovites
<b>M65.9</b>	Sinovite e tenossinovite não especificadas
<b>M66</b>	<i>Ruptura espontânea de sinóvia e de tendão</i>
<b>M66.0</b>	Ruptura de cisto poplíteo
<b>M66.1</b>	Ruptura de sinóvia
<b>M66.2</b>	Ruptura espontânea de tendões extensores
<b>M66.3</b>	Ruptura espontânea de tendões flexores
<b>M66.4</b>	Ruptura espontânea de outros tendões



- M66.5** Ruptura espontânea de tendão não especificado  
**M67** *Outros transtornos das sinóvias e dos tendões*  
**M67.0** Tendão-de-aquiles curto (adquirido)  
**M67.1** Outra contratura de tendão (bainha)  
**M67.2** Hipertrofia sinovial não classificada em outra parte  
**M67.3** Sinovite transitória  
**M67.4** Gânglios  
**M67.8** Outros transtornos especificados da sinóvia e do tendão  
**M67.9** Transtorno não especificado da sinóvia e do tendão  
**M68\*** *Transtorno de sinóvias e de tendões em doenças classificadas em outra parte*  
**M68.0\*** Sinovite e tenossinovite em doenças bacterianas classificadas em outra parte  
**M68.8\*** Outros transtornos de sinóvias e de tendões em doenças classificadas em outra parte

### Outros transtornos dos tecidos moles

- M70** *Transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso excessivo e pressão*  
**M70.0** Sinovite crepitante crônica da mão e do punho  
**M70.1** Bursite da mão  
**M70.2** Bursite do olécrano  
**M70.3** Outras bursites do cotovelo  
**M70.4** Bursite pré-patelar  
**M70.5** Outras bursites do joelho  
**M70.6** Bursite trocantérica  
**M70.7** Outras bursites do quadril  
**M70.8** Outros transtornos dos tecidos moles relacionados com o uso, uso excessivo e pressão  
**M70.9** Transtorno não especificado dos tecidos moles relacionados com o uso, uso excessivo e pressão  
**M71** *Outras bursopatias*  
**M71.0** Abscesso de bolsa sinovial  
**M71.1** Outras bursites infecciosas  
**M71.2** Cisto sinovial do espaço poplíteo [Baker]  
**M71.3** Outros cistos de bolsa sinovial  
**M71.4** Depósito de cálcio em bolsa sinovial  
**M71.5** Outras bursites não classificadas em outra parte  
**M71.8** Outras bursopatias especificadas  
**M71.9** Bursopatia não especificada  
**M72** *Transtornos fibroblásticos*  
**M72.0** Fibromatose de fáscia palmar [Dupuytren]  
**M72.1** Coxins interfalângicos (nó dos dedos)  
**M72.2** Fibromatose da fáscia plantar  
**M72.3** Fasciite nodular  
**M72.4** Fibromatose pseudo-sarcomatosa  
**M72.5** Fasciite não classificada em outra parte  
**M72.8** Outros transtornos fibroblásticos  
**M72.9** Transtorno fibroblástico não especificado  
**M73\*** *Transtornos dos tecidos moles em doenças classificadas em outra parte*  
**M73.0\*** Bursite gonocócica (A54.4†)  
**M73.1\*** Bursite sífilítica (A52.7†)  
**M73.8\*** Outros transtornos dos tecidos moles em outras doenças classificadas em outra parte  
**M75** *Lesões do ombro*

- M75.0** Capsulite adesiva do ombro  
**M75.1** Síndrome do manguito rotador  
**M75.2** Tendinite bicipital  
**M75.3** Tendinite calcificante do ombro  
**M75.4** Síndrome de colisão do ombro  
**M75.5** Bursite do ombro  
**M75.8** Outras lesões do ombro  
**M75.9** Lesão não especificada do ombro  
**M76** *Entesopatias dos membros inferiores, excluindo pé*  
**M76.0** Tendinite glútea  
**M76.1** Tendinite do psoas  
**M76.2** Esporão da crista ilíaca  
**M76.3** Síndrome da faixa iliotibial  
**M76.4** Bursite tibial colateral [Pellegrini-Stieda]  
**M76.5** Tendinite patelar  
**M76.6** Tendinite aquileana  
**M76.7** Tendinite do perônio  
**M76.8** Outras entesopatias do membro inferior, excluindo pé  
**M76.9** Entesopatia de membro inferior, não especificada  
**M77** *Outras entesopatias*  
**M77.0** Epicondilite medial  
**M77.1** Epicondilite lateral  
**M77.2** Periartrite do punho  
**M77.3** Esporão do calcâneo  
**M77.4** Metatarsalgia  
**M77.5** Outra entesopatia do pé  
**M77.8** Outras entesopatias não classificadas em outra parte  
**M77.9** Entesopatia não especificada  
**M79** *Outros transtornos dos tecidos moles não classificados em outra parte*  
**M79.0** Reumatismo não especificado  
**M79.1** Mialgia  
**M79.2** Nevralgia e neurite não especificadas  
**M79.3** Paniculite não especificada  
**M79.4** Hipertrofia do coxim gorduroso (infrapatelar)  
**M79.5** Corpo estranho residual no tecido mole  
**M79.6** Dor em membro  
**M79.8** Outros transtornos especificados dos tecidos moles  
**M79.9** Transtorno dos tecidos moles não especificado

### OSTEOPATIAS E CONDROPATIAS

#### Transtornos da densidade e da estrutura óssea

- M80** *Osteoporose com fratura patológica*  
**M80.0** Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica  
**M80.1** Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica  
**M80.2** Osteoporose de desuso com fratura patológica  
**M80.3** Osteoporose por má absorção pós-cirúrgica com fratura patológica  
**M80.4** Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica  
**M80.5** Osteoporose idiopática com fratura patológica  
**M80.8** Outras osteoporoses com fratura patológica



<b>M80.9</b>	Osteoporose não especificada com fratura patológica
<b>M81</b>	<i>Osteoporose sem fratura patológica</i>
<b>M81.0</b>	Osteoporose pós-menopáusia
<b>M81.1</b>	Osteoporose pós-ooforectomia
<b>M81.2</b>	Osteoporose de desuso
<b>M81.3</b>	Osteoporose devida à má absorção pós-cirúrgica
<b>M81.4</b>	Osteoporose induzida por drogas
<b>M81.5</b>	Osteoporose idiopática
<b>M81.6</b>	Osteoporose localizada [Lesquene]
<b>M81.8</b>	Outras osteoporoses
<b>M81.9</b>	Osteoporose não especificada
<b>M82*</b>	<i>Osteoporose em doenças classificadas em outra parte</i>
<b>M82.0*</b>	Osteoporose na mielomatose múltipla (C900†)
<b>M82.1*</b>	Osteoporose em distúrbios endócrinos (E00-E34†)
<b>M82.8*</b>	Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte
<b>M83</b>	<i>Osteomalacia do adulto</i>
<b>M83.0</b>	Osteomalacia puerperal
<b>M83.1</b>	Osteomalacia senil
<b>M83.2</b>	Osteomalacia do adulto devida à má absorção
<b>M83.3</b>	Osteomalacia do adulto devida à desnutrição
<b>M83.4</b>	Doença óssea pelo alumínio
<b>M83.5</b>	Outras osteomalacias do adulto induzidas por drogas
<b>M83.8</b>	Outra osteomalacia do adulto
<b>M83.9</b>	Osteomalacia não especificada do adulto
<b>M84</b>	<i>Transtornos da continuidade do osso</i>
<b>M84.0</b>	Defeito de consolidação da fratura
<b>M84.1</b>	Ausência de consolidação da fratura [pseudoartrose]
<b>M84.2</b>	Atraso de consolidação de fratura
<b>M84.3</b>	Fratura de fadiga (estresse) não classificada em outra parte
<b>M84.4</b>	Fratura patológica não classificada em outra parte
<b>M84.8</b>	Outros transtornos da continuidade do osso
<b>M84.9</b>	Transtorno não especificado da continuidade do osso
<b>M85</b>	<i>Outros transtornos da densidade e estrutura ósseas</i>
<b>M85.0</b>	Displasia fibrosa (monostótica)
<b>M85.1</b>	Fluorose esquelética
<b>M85.2</b>	Hiperostose do crânio
<b>M85.3</b>	Osteíte condensante
<b>M85.4</b>	Cisto ósseo solitário
<b>M85.5</b>	Cisto ósseo aneurismático
<b>M85.6</b>	Outro cisto ósseo
<b>M85.8</b>	Outros transtornos especificados da densidade e estrutura ósseas
<b>M85.9</b>	Transtorno não especificado da densidade e estrutura ósseas

### Outras osteopatias

<b>M86</b>	<i>Osteomielite</i>
<b>M86.0</b>	Osteomielite aguda hematogênica
<b>M86.1</b>	Outra osteomielite aguda
<b>M86.2</b>	Osteomielite subaguda
<b>M86.3</b>	Osteomielite crônica multifocal
<b>M86.4</b>	Osteomielite crônica com seio drenante

<b>M86.5</b>	Outra osteomielite crônica hematogênica
<b>M86.6</b>	Outra osteomielite crônica
<b>M86.8</b>	Outra osteomielite
<b>M86.9</b>	Osteomielite não especificada
<b>M87</b>	<i>Osteonecrose</i>
<b>M87.0</b>	Necrose asséptica idiopática do osso
<b>M87.1</b>	Osteonecrose devida a drogas
<b>M87.2</b>	Osteonecrose devida a traumatismo anterior
<b>M87.3</b>	Outras osteonecroses secundárias
<b>M87.8</b>	Outras osteonecroses
<b>M87.9</b>	Osteonecrose não especificada
<b>M88</b>	<i>Doença de Paget do osso (osteíte deformante)</i>
<b>M88.0</b>	Doença de Paget do crânio
<b>M88.1</b>	Doença de Paget de outros ossos
<b>M88.9</b>	Doença de Paget de osso não especificado
<b>M89</b>	<i>Outros transtornos ósseos</i>
<b>M89.0</b>	Algoneurodistrofia
<b>M89.1</b>	Parada de crescimento epifisário
<b>M89.2</b>	Outros transtornos do desenvolvimento e crescimento ósseos
<b>M89.3</b>	Hipertrofia óssea
<b>M89.4</b>	Outras osteoartropatias hipertróficas
<b>M89.5</b>	Osteólise
<b>M89.6</b>	Osteopatia pós-poliomielite
<b>M89.8</b>	Outros transtornos especificados do osso
<b>M89.9</b>	Transtorno não especificado do osso
<b>M90*</b>	<i>Osteopatias em doenças classificadas em outra parte</i>
<b>M90.0*</b>	Tuberculose óssea (A18.0†)
<b>M90.1*</b>	Periostite em outras doenças infecciosas classificadas em outra parte
<b>M90.2*</b>	Osteopatia em outras doenças infecciosas classificadas em outra parte
<b>M90.3*</b>	Osteonecrose no “mal dos caixões” (T70.3†)
<b>M90.4*</b>	Osteonecrose devida a hemoglobinopatia (D50-D64†)
<b>M90.5*</b>	Osteonecrose em outras doenças classificadas em outra parte
<b>M90.6*</b>	Osteíte deformante em doenças neoplásicas (C00-C48†)
<b>M90.7*</b>	Fratura óssea em doenças neoplásicas (C00-D48†)
<b>M90.8*</b>	Osteopatia em outras doenças classificadas em outra parte

### Condropatias

<b>M91</b>	<i>Osteocondrose juvenil do quadril e da pelve</i>
<b>M91.0</b>	Osteocondrose juvenil da pelve
<b>M91.1</b>	Osteocondrose juvenil da cabeça do fêmur [Legg-Calvé-Perthes]
<b>M91.2</b>	Coxa plana
<b>M91.3</b>	Pseudocoxalgia
<b>M91.8</b>	Outras osteocondroses juvenis do quadril e da pelve
<b>M91.9</b>	Osteocondrose juvenil não especificada do quadril e da pelve
<b>M92</b>	<i>Outras osteocondroses juvenis</i>
<b>M92.0</b>	Osteocondrose juvenil do úmero
<b>M92.1</b>	Osteocondrose juvenil do rádio e do cúbito [ulna]
<b>M92.2</b>	Osteocondrose juvenil da mão



<b>M92.3</b>	Outras osteocondroses juvenis de membro superior
<b>M92.4</b>	Osteocondrose juvenil da rótula [patela]
<b>M92.5</b>	Osteocondrose juvenil da tíbia e do perônio [fíbula]
<b>M92.6</b>	Osteocondrose juvenil do tarso
<b>M92.7</b>	Osteocondrose juvenil do metatarso
<b>M92.8</b>	Outras osteocondroses juvenis especificadas
<b>M92.9</b>	Osteocondrose juvenil não especificada
<b>M93</b>	<i>Outras osteocondropatias</i>
<b>M93.0</b>	Luxação (não traumática) da epífise superior do fêmur
<b>M93.1</b>	Doença de Kienböck do adulto
<b>M93.2</b>	Osteocondrite dissecante
<b>M93.8</b>	Outras osteocondropatias especificadas
<b>M93.9</b>	Osteocondropatia não especificada
<b>M94</b>	<i>Outros transtornos das cartilagens</i>
<b>M94.0</b>	Síndrome da junção condrocostal [Tietze]
<b>M94.1</b>	Policondrite recidivante
<b>M94.2</b>	Condromalacia
<b>M94.3</b>	Condrólise
<b>M94.8</b>	Outros transtornos especificados da cartilagem
<b>M94.9</b>	Transtornos não especificados da cartilagem

## OUTROS TRANSTORNOS DO SISTEMA OSTEOMUSCULAR E DO TECIDO CONJUNTIVO

<b>M95</b>	<i>Outras deformidades adquiridas do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo</i>
<b>M95.0</b>	Deformidade adquirida do nariz
<b>M95.1</b>	Orelha em couve-flor
<b>M95.2</b>	Outras deformidades adquiridas da cabeça
<b>M95.3</b>	Deformidade adquirida do pescoço
<b>M95.4</b>	Deformidade adquirida do tórax e das costelas

<b>M95.5</b>	Deformidade adquirida da pelve
<b>M95.8</b>	Outras deformidades adquiridas especificadas do sistema osteomuscular
<b>M95.9</b>	Deformidade adquirida do sistema osteomuscular não especificada
<b>M96</b>	<i>Transtornos osteomusculares pós-procedimento, não classificados em outra parte</i>
<b>M96.0</b>	Pseudoartrose após fusão ou artrodese
<b>M96.1</b>	Síndrome pós-laminectomia não classificada em outra parte
<b>M96.2</b>	Cifose pós-irradiação
<b>M96.3</b>	Cifose pós-laminectomia
<b>M96.4</b>	Lordose pós-cirúrgica
<b>M96.5</b>	Escoliose pós-irradiação
<b>M96.6</b>	Fratura de osso subsequente a implante ortopédico, prótese articular ou placa óssea
<b>M96.8</b>	Outros transtornos osteomusculares pós-procedimento
<b>M96.9</b>	Transtorno osteomuscular não especificado pós-procedimento
<b>M99</b>	<i>Lesões biomecânicas não classificadas em outra parte</i>
<b>M99.0</b>	Disfunção segmentar e somática
<b>M99.1</b>	Complexo de subluxação (vertebral)
<b>M99.2</b>	Estenose de subluxação do canal medular
<b>M99.3</b>	Estenose óssea do canal medular
<b>M99.4</b>	Estenose de tecido conjuntivo do canal medular
<b>M99.5</b>	Estenose de disco intervertebral do canal medular
<b>M99.6</b>	Estenose óssea e subluxação dos forames intervertebrais
<b>M99.7</b>	Estenose de tecido conjuntivo e do disco dos forames intervertebrais
<b>M99.8</b>	Outras lesões biomecânicas
<b>M99.9</b>	Lesão biomecânica não especificada



## A

- Abatacepte, 501, 533
- Aceclofenaco, 644
- Acometimento pulmonar
  - tratamento, 421
- Acromegalia, 101, 297
- Adalimumabe, 501, 533
- Adenomegalia localizada ou generalizada, 538
- Aderência, 632
- Adipócitos, 4
- Adulteração de antígenos próprios, 19
- Afecções articulares
  - tornozelo e pé, 203
- Agentes
  - biológicos, 324, 500
  - externos, 26
  - hipouricemiantes, 265
  - simpatolíticos, 420
- Alendronato, 288
- Alergia à penicilina, 518
- Alfa-1 glicoproteína ácida, 514
- Alopecia, 385, 538
- Alteração(ões)
  - de valência de antígenos próprios, 19
  - do arco plantar, 206
  - geniturinárias, 44
  - mucocutâneas, 43
  - visuais, 44
- Alvo, 630
- Aminas biogênicas, 215
- Amitriptilina, 219
- Anakinra, 533
- Anamnese, 41
- Anel de Winberger, 100
- Anemia
  - de Cooley, 110
  - do mediterrâneo, 110
  - falciforme, 109
- Angiites
  - com depósitos imunes, 461
  - sem depósitos imunes, 459
- Antagonistas
  - de receptores, 669
  - do fator de necrose tumoral alfa, 356
- Antecedentes pessoais e familiares, 44
- Anti interleucina-17, 681
- Anti-cd20, 533
- Anti-hipertensivos, 502
  - interação medicamentosa com AINEs, 642
- Anti-inflamatórios não esteroides
  - absorção, 636
  - aceclofenaco, 644
  - celecoxibe, 645
  - cetoprofeno, 644
  - de uso tópico, 646
  - derivados do ácido propiônico, 644
  - diclofenaco, 644
  - distribuição, 637
  - efeitos colaterais, 639
    - eventos tromboembólicos, 641
    - pele e mucosas, 641
    - pulmões, 641
    - rins, 639
    - risco cardiovascular, 641
    - trato digestivo, 639
  - etoricoxibe, 645
  - fenilbutazona, 643
  - ibuprofeno, 644
  - indometacina, 644
  - inibidores específicos da cox-2, 645
  - inibidores seletivos da cox-2, 645
  - interações medicamentosas, 641
    - anti-hipertensivos, 642
    - antiácidos, 642
    - antibióticos, 642
    - anticoagulantes, 642
    - hipoglicemiante oral, 642
    - lítio, 642
    - metotrexato, 642
  - lumiracoxibe, 646
  - mecanismos de ação, 637
  - meloxicam, 645
  - metabolismo, 637
  - naproxeno, 644
  - nimesulida, 645
  - oxicams, 644
  - salicilatos, 643
- Anti-inflamatórios não hormonais, 355, 499
- Anti-interleucina
  - 1, 533
  - 6, 533
  - 12/23, 670, 681
  - 17, 670
- Anti- $\beta$ 2gpi, 476
- Antiácidos
  - interação medicamentosa com AINEs, 642
- Antiagregantes plaquetários, 501
- Antibióticos
  - interação medicamentosa com AINEs, 642
- Anticardiolipina, 476
- Anticoagulantes
  - interação medicamentosa com AINEs, 642
- Anticorpo(s)
  - anti-clq, 541
  - anti-DNA de dupla hélice, 540
  - anti-DNA nativo, 69
  - anti-idiotipo com atividade de autoanticorpo, 20
  - anti-P ribossomal, 73
  - anti-pm/scl, 73
  - anti-sm, 540
  - anticitoplasma de neutrófilos, 71
  - antifilagrina, 72
  - antifosfolípides, 71, 540
  - antinúcleo, 66
  - antinucleossomo, 69, 541
  - antiprolifagrina, 72
  - antiproteína P ribossomal, 541
  - contra antígenos de membrana ou citoplasma, 444
  - contra antígenos nucleares extraíveis (anti-ena), 70
  - monoclonais, 668



- Antidepressivos tricíclicos, 219
- Antifator de necrose tumoral alfa, 532  
infiltrações osteoarticulares, 692
- Antifator estimulante de colônia de  
granulócitos e macrófagos, 670, 681
- Antígeno(s)  
heterólogo, 19  
próprios, 19  
adulteração de 19  
sequestrado, 21
- Antimaláricos, 322, 658
- Antipeptídeos citrulinados, 72
- Antirreceptor ativador do fator nuclear kb  
ligante, 670
- Antissimulador do linfócito b, 670
- Antitrombóticos, 501
- aPL positivo  
com evento clínico ambíguo, 481  
e trombozes arteriais, 482  
e trombozes venosas, 482  
sem manifestações clínicas, 481
- Aponeuroses, 12
- Apoptose, 22
- Aprendizado imunológico, 15
- Arco doloroso de Codman, 50
- Arterite  
com predomínio dos grandes vasos, 454  
com predomínio dos vasos de médio  
calibre, 457  
com predomínio dos vasos de pequeno  
calibre, 459  
de células gigantes, 456  
de Takayasu, 454  
na infância, 565  
primária do sistema nervoso  
central, 459
- Articulação(ões), 11  
calcaneocuboídea, 198  
cartilaginosas  
primárias, 11  
secundárias, 11  
escapuloumbral, 128  
interfalângicas, 198  
mediotársica, 198  
metatarsofalângicas, 198  
sacroilíacas, 84  
subtalar, 198  
talonavicular, 198  
tarsometatarsica, 198  
temporomandibular (ATM), exame  
físico, 45
- Artralgia, 538, 547
- Artrite(s), 538  
alterações radiográficas na, 529  
características da, 117  
causada por *Borrelia*, 604  
causada por *Treponema pallidum*, 602  
causadas por fungos, 594  
aspergilose, 596  
blastomicose, 595  
candidíase, 597  
coccidioidomicose, 595  
criptococose, 508  
esporotricose, 594  
histoplasmose, 595  
micetomas, 594  
paracoccidioidomicose, 595  
causadas por micobactérias, 597  
hanseníase, 597  
tuberculose, 598  
artrite periférica, 599  
dactilite, 600  
doença de Poncet, 600  
entesite, 600  
osteomielite, 600  
causadas por vírus, 591  
flavivírus, 593  
hepadnavírus (hbv), 593  
parvovírus b19, 592  
retrovírus, 593  
togavírus, 591  
classificações, 522  
curso, 535  
de Jaccoud, 107  
deformante, 164  
diagnóstico diferencial, 530  
epidemiologia, 523  
etiopatogenia, 523  
fatores genéticos, 525  
fatores hormonais, 525  
fatores imunológicos, 524  
fatores infecciosos, 525  
fatores psicossociais, 525  
fenômeno autoimune, 524  
influência genética na, 524  
traumas físicos, 525  
gotosa aguda, 261  
hipertrofica, 164  
idiopática juvenil, 107, 522  
terapia imunológica, 671  
imaginologia, 529  
indiferenciada, 523, 529  
infecciosas de diversas causas, 591  
artrites causadas por fungos, 594  
artrites causadas por micobactérias, 597  
artrites causadas por vírus, 591  
laboratório, 529  
microcristalinas  
agentes hipouricemiantes, 265  
artrite gotosa aguda, 261  
artropatia destrutiva de grandes  
articulações, 270  
cristais de CPPD, 267  
doenças por deposição de cristais de  
fosfato básico de cálcio, 269  
doenças por deposição de cristais de  
pirofosfato di-hidrato de cálcio, 267  
aspectos laboratoriais, 269  
classificação e epidemiologia, 268  
fisiopatogenia, 268  
quadro clínico, 268  
radiologia, 269  
tratamento, 269  
gota, 258, 259  
no idoso, 267  
tofácea crônica, 261  
hiperuricemia, 258, 259  
lesão renal, 262  
período intercrítico, 261  
síndrome do ombro de Milwaukee, 270  
não erosiva, 547  
piogênica(s), 107, 586  
clínica, 587  
etiologia, 587  
fisiopatologia, 587  
frequência, 587  
tratamento, 588  
gonocócica, 589  
não gonocócica, 588  
prognóstico, 535, 589  
psoriásica, 106, 363, 523, 528  
alterações radiográficas, 365  
diagnóstico e critérios de classificação, 364  
manifestações clínicas, 363  
manifestações laboratoriais, 365  
prognóstico, 366  
tornozelo e pé, 204  
tratamento, 366  
quadro clínico, 525  
reativa, 105, 358  
antibióticos, 362  
curso e prognóstico, 361  
diagnóstico, 361  
drogas modificadoras da atividade da  
doença, 362  
manifestações clínicas, 358  
manifestações laboratoriais, 360  
tratamento, 362  
relacionada à entesite, 523, 528  
reumatoide, 26, 102, 144  
acometimento sistêmico, 310  
agentes biológicos, 324  
amparo psicológico ao paciente, 320  
antimaláricos, 322  
avaliação da atividade da doença, 317  
azatioprina, 323  
ciclofosfamida, 323  
ciclosporina, 323  
combate à dor e à inflamação, 321  
contraindicações dos agentes  
biológicos, 325  
deformidades articulares e  
tendinosas, 326  
diagnóstico diferencial, 316  
diagnóstico, 315  
e gravidez, 494  
epidemiologia, 303  
estratégia terapêutica, 325  
etiopatogênese, 304  
evolução, 319  
exames de imagem, 313  
leflunomida, 323  
manifestações clínicas, 307  
manifestações extra-articulares, 310  
manifestações laboratoriais, 313  
metotrexato, 322  
prognóstico, 319  
prolongamento dos períodos de  
remissão, 322  
redução dos surtos de exacerbação, 322  
saís de ouro, 323  
sulfassalazina, 322  
terapia imunológica, 670  
tornozelo e pé, 203  
transplante autólogo de células-  
tronco, 326  
tratamento, 319  
séptica, 382



sistêmica, 522  
 tornozelo e pé, 203  
 tratamento, 531  
   agentes biológicos, 532  
   anti-inflamatórios não  
     hormonais, 531  
   corticosteroides, 531  
   transplante de medula óssea, 534  
   tratamento específico, 532  
 tuberculosa, 108  
 Artrodese, 178  
   do quadril, 168  
 Artropatia(s)  
   da psoríase, 120  
   destrutiva de grandes articulações, 270  
 endócrinas, 296  
   acromegalia, 297  
   diabetes mellitus, 296  
   gravidez, 299  
   hipertireoidismo, 298  
   hipotireoidismo, 298  
   paratireoides, 298  
   síndrome POEMS, 299  
   suprarrenais, 299  
   tireoide, 298  
   tireoidite autoimune, 298  
 microcristalinas, 28, 79  
 Artroplastia(s)  
   do quadril, 170  
   total do quadril na artrite  
     reumatoide, 178  
 Artrose  
   acromioclavicular, 143  
   senil do quadril, 164  
 Asa de borboleta, 383  
 Aspectos médico-legais das doenças  
   relacionadas ao trabalho, 231  
   curabilidade, 235  
   direitos, 235  
   incapacitação, 235  
   médico da empresa, 236  
   médico assistente, 237  
   médico perito, 237  
   nexo causal, 235  
   previdência social, 238  
   reabilitação, 235  
   responsabilidade ética e legal 233  
   tutela legal, 233  
 Aspergilose, 596  
 Atitudes do médico, 631  
 Ativação policlonal, 19  
 Autoanticorpos, 27, 65, 332, 436, 557  
   capazes de inibir funções  
     celulares, 28  
   e doenças reumáticas autoimunes, 27  
   naturais e patológicos, 15  
 Autoimunidade fisiológica, 15  
 Avaliação da coluna cervical, 134  
 Azatioprina, 323, 439, 499, 662

## B

Bainhas tendíneas, 12  
 Belimumabe, 501  
 Bile negra, 213

Biomarcadores urinários, 541  
 Biópsia muscular, 437, 557  
 Bisfosfonatos, 286  
 Blastomicose, 596  
 Bloqueador(es)  
   da coestimulação, 533  
   de célula T, 669  
   da interleucina-1, 669, 681  
   da interleucina-6, 670, 681  
   do fator de necrose tumoral, 669  
 Bolsas sinoviais, 12  
*Borrelia*, 604  
 Bursite(s), 49, 192, 207  
   da tuberosidade isquiática, 57  
   do olécrano, 148  
   iliopectínea, 57  
   radiologia convencional, 95  
   trocanterica, 180

## C

Células  
   endoteliais, 5  
   osteoprogenitoras, 5  
   sinoviais, 5  
 Calcâneo, 208  
 Calcificação tendinosa, 140  
 Calcinose  
   tratamento da, 559  
   tumoral, 110  
 Cálcio, 284  
 Calcitonina, 289  
 Calor, 42  
 Calosidades interdigitais, 202  
 Canakinumabe, 533  
 Candidíase, 597  
 Capilaroscopia, 558  
 Capsulite, 351  
   adesiva, 141  
*Caries sicca*, 108  
 Caso de  
   febre reumática, 36  
   lombalgia crônica, 36  
   lúpico, 35  
   osteoartrite, 35  
   reumatoide, 34  
 Celecoxibe, 645  
 Células  
   apoptóticas, 18  
   do tecido conjuntivo, 3  
 Ceratoconjuntivite seca, 394  
 Certolizumabe, 501  
 Cetoprofeno, 644  
 Ciclobenzaprina, 218  
 Ciclofosfamida, 323, 439, 499, 661  
 Ciclosporina, 323, 439, 500, 663  
 Cintilografia óssea, 90  
   síndrome dolorosa regional  
     complexa, 158  
 Cintura pélvica, 55  
 Cisto ósseo aneurismático, 619  
 Citometria, 628  
 Classificação, nomenclatura e codificação  
   das doenças reumáticas, 707  
 Clomipramina, 219  
 Clorambucil, 500, 664  
 Coccidioidomicose, 595  
 Colágeno, 6  
   tipos de, 7  
 Coluna cervical e torácica  
   exame físico, 46  
 Coluna lombar  
   exame físico, 47  
 Comorbidade, 631  
 Complemento sérico, 541  
 Complexo articular  
   de Chopart, 198  
   de Lisfranc, 198  
 Compressão  
   do nervo radial, 148  
   radicular cervical, 46  
 Condrócito, 5, 30  
 Condroblastoma, 612  
 Condrocalcinose, 99  
 Condroma, 612  
 Condromalácia patelar, 188  
 Condromatose, 620  
   sinovial do quadril, 183  
 Condrossarcoma, 613  
 Contracepção, 498  
 Contratransferência, 631  
 Contratura de Dupuytren, 155  
 Convulsão, 393  
 Coreia, 393  
 Corticosteroide(s), 355, 499, 648  
   abordagem perioperatória, 652  
   dose, 651  
   efeitos colaterais, 649  
   forma de administração, 651  
   infiltrações, 652  
     osteoarticulares, 689  
   mecanismos de ação, 649  
   pulsoterapia, 651  
 Corticoterapia, 438  
 Cotovelo, 145  
   bursite do olécrano, 148  
   compressão do nervo radial, 148  
   epicondilite medial, 147  
   epicondilite, 145  
     lateral, 145  
     tratamento da, 147  
   exame físico, 52  
   nervo radial, 148  
   síndrome do interosseo posterior, 149  
   síndrome do túnel  
     cubital, 147  
     do carpo, 149  
     radial, 149  
   teste de Froment, 147  
   teste de Wartenberg, 147  
   túnel cubital, 147  
 Coxartrose, 164  
 Coxofemurais, exame físico, 55  
 Crepitação articular e tendinosa, 42  
 Crioglobulinas, 75  
 Crioglobulinemia, 583  
 Criptococose, 509  
 Crise renal esclerodérmica  
   tratamento, 423  
 Cultura, 628  
 Curabilidade, 235



**D**

- D-penicilamina, 500, 665  
 Dapsona, 665  
 Decoaptação umeroacromial, 134  
 Dedo(s)  
   em garra, 63  
   em gatilho, 54, 156  
   em martelo, 63  
   saltante, 156  
 Deficiência  
   da função T supressora, 19  
   de depuração de imunocomplexos e células apoptóticas, 18  
 Deformidade(s)  
   articulares e tendinosas, 326  
   de *boutonniere*, 102, 103  
   dos dedos, 202  
   pés, 206  
 Denosumabe, 289  
 Densidade mineral óssea, 274  
 Densitometria óssea, 280  
 Depressão reativa, 213  
 Derivados do ácido propiônico, 644  
 Dermatomiosite, 433  
   e gravidez, 495  
 Desbridamento, 193  
 Desequilíbrio na remodelação óssea, 277  
 Desvio plantar e medial da cabeça do tálus, 63  
 Diabetes  
   autoimune, 540  
   *mellitus*, 296  
 Diagnóstico diferencial das artrites, 117  
 Diartroses  
   tipos de, 11  
 Diclofenaco, 644  
 Direitos, 235  
 Disfunção e rupturas tendinosas, 207  
 Displasia do quadril adulto, 183  
   condromatose sinovial do quadril, 183  
   dor glútea profunda, 184  
   luxação alta, 183  
   luxação baixa, 183  
   quadril displásico, 183  
   síndrome do piriforme, 184  
 Displasia fibrosa, 619  
 Distúrbios do tendão da cabeça longa do bíceps, 142  
 Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho, 222  
   barreiras que se opõem ao êxito do tratamento, 228  
   causas da, 225  
   diagnóstico *versus* exame complementar, 225  
   diagnóstico, 222  
   tendinopatias, 223  
   tratamento, 226  
 Doença(s)  
   autoimunes, mimetismo molecular em, 19  
   da coluna vertebral, 121  
   de Albers Schomberg, 182  
   de Behçet, 453, 465  
     na infância, 567  
   de De Quervain, 53  
   de Freiberg, 208  
   de Gaucher, 110, 580  
   de Kawasaki, 458  
     na infância, 562  
   de Köhler, 208  
   de Osgood-Schlatter, 192  
   de Paget, 100  
   de Paget, 78, 179  
   de Sèver, 208  
   de Sinding-Larsen-Johansson, 192  
   degenerativas articulares, 143  
   do manguito rotador, 131  
   falciforme, 576  
   fibrosantes, 8  
   indiferenciada do tecido conjuntivo, 467  
   infecciosas, 124  
   inflamatórias musculares, 433  
     abordagem terapêutica, 438  
     autoanticorpos, 436  
     biópsia muscular, 437  
     corticoterapia, 438  
     diagnósticos diferenciais, 438  
     eletromiografia, 436  
     enzimas musculares, 436  
     exames complementares, 436  
     exames laboratoriais, 436  
     fisiopatogênese, 433  
     imunossupressores, 439  
     neoplasias, 437  
     quadro clínico, 434  
     ressonância magnética de músculos, 437  
   inflamatórias não infecciosas, 124  
   mista do tecido conjuntivo, 469  
   óssea de Paget, 292, 621  
   osteometabólicas, 29, 273  
   por deposição de cristais de fosfato básico de cálcio, 269  
   por deposição de cristais de pirofosfato di-hidrato de cálcio, 267  
     aspectos laboratoriais, 269  
     classificação e epidemiologia, 268  
     fisiopatogênese, 268  
     quadro clínico, 268  
     radiologia, 269  
     tratamento, 269  
   por depósito de pirofosfato de cálcio, 28, 80  
   reumáticas  
     autoimunes, 28  
     e gravidez, 485  
       artrite reumatoide, 494  
       dermatomiosite, 495  
       esclerose sistêmica, 94  
       espondiloartrite, 496  
       lúpus eritematoso sistêmico, 486  
       lúpus neonatal, 490  
       polimiosite, 495  
       síndrome de Sjögren, 495  
       síndrome do anticorpo antifosfolípide, 491  
       vasculites, 495  
     manifestações autoimunes, 589  
     vírus da imunodeficiência humana, 589  
 Dor(es), 42  
   à palpação da interlinha articular, 189  
   crônica  
     neuropática, 214  
     nociceptiva, 214  
     psicogênica, 214

- crônica, perspectiva psiquiátrica, 213  
 de origem  
   femoropatelar, 188  
   meniscal, 189  
   osteocondral, 192  
   sinovial, 191  
 glútea profunda, 184  
 inespecíficas na coluna vertebral, 126  
 irradiada, na região calcânea, 209  
 peripatelar, 191  
 Dosagem do complemento total e frações, 73  
 Drogas  
   modificadoras do curso da doença, 357, 654  
     antimaláricos, 658  
     leflunomida, 657  
     metotrexato, 654  
     saís de ouro, 661  
     sulfassalazina, 660  
   não imunobiológicas, 682

**E**

- Edema  
   articular, 42  
   de medula óssea/osteíte, 350  
   ósseo, 86  
 Educação, 633  
 Efeito adjuvante, 17  
 Eletromiografia, 436, 557  
 Eletroneuromiografia, 152  
 Encondroma, 613  
 Endocardite bacteriana  
   profilaxia da, 518  
 Enteroartrites, 106  
 Enteroartropatias, 368  
   diagnóstico, 368  
   tratamento, 369  
 Entesite, 86, 224, 351  
 Entorses  
   tornozelo e pé, 203  
 Envelope de função, 188  
 Envolvimento gastrointestinal  
   tratamento, 424  
 Envolvimento neurológico  
   tratamento, 423  
 Enzimas musculares, 557  
 Eosinófilos, 444  
 Epicondilitis, 145  
   lateral, 145  
   tratamento da, 147  
   medial, 147  
 Epidermólise bolhosa distrófica, 7  
 Eritema, 382  
 Eritema ou *rash*  
   em asa de borboleta, 383  
   malar, 383  
 Erosão óssea subcondral, 88  
 Esclerodermia localizada, na infância, 545  
   curso, 548  
   diagnóstico diferencial, 547  
   exames complementares, 547  
   manifestações extracutâneas, 547  
   prognóstico, 548  
   tratamento, 547



- Esclerose sistêmica, 106, 411  
 e gravidez, 94  
 epidemiologia, 411  
 etiopatogenia, 411  
 mecanismo imunológico, 412  
 mecanismo vascular, 411  
 na infância, 548  
   classificação, 548  
   curso, 551  
   diagnóstico diferencial, 551  
   exames complementares, 550  
   manifestações clínicas, 548  
   prognóstico, 551  
   tratamento, 551  
 painel de autoanticorpos, 412  
 processo fibrosante, 412  
 quadro clínico, 414  
   acometimento renal, 418  
   alterações laboratoriais, 418  
   associação com neoplasias, 418  
   coração, 418  
   história ginecológica, 418  
   musculoesquelético, 416  
   pele, 414  
   pulmões, 417  
   sistema nervoso, 418  
   trato gastrointestinal, 416  
   vascular, 415  
 terapia imunológica, 677  
 tratamento, 419  
   agentes simpatolíticos, 420  
   árvore biliar e pâncreas, 425  
   da crise renal esclerodérmica, 423  
   da hipertensão pulmonar, 422  
   do acometimento pulmonar, 421  
   do envolvimento gastrointestinal, 424  
   do envolvimento neurológico, 423  
   do fenômeno de Raynaud, 419  
   doença colônica e anorretal, 425  
   doença do intestino delgado, 425  
   doença esofágica, 424  
   doença gástrica, 425  
   doença orofaríngea, 424  
   fármacos antifibróticos, 421  
   prostaglandinas, 420  
   simpatectomia, 420  
   vasodilatadores, 420  
 Escoliose, 48  
 Escorbuto, 7, 100  
 Espondilite anquilosante, 104, 178, 345  
   alterações clínicas  
     articulares, 345  
     extra-articulares, 346  
   antagonistas do fator de necrose tumoral  
     alfa, 356  
   anti-inflamatórios não hormonais, 355  
   corticosteroides, 355  
   diagnóstico, 352  
   drogas modificadoras da atividade da  
     doença, 357  
   fisioterapia e terapia ocupacional, 355  
   instrumentos de avaliação, 352  
   manifestações clínicas, 345  
   manifestações laboratoriais, 348  
   manifestações radiográficas, 348  
   metotrexato, 357  
   prognóstico e tratamento, 354  
   sulfassalazina, 357  
   tratamento das manifestações extra-  
     articulares, 357  
 Espondiloartrite(s), 84, 340  
   artrite psoriásica, 363  
     alterações radiográficas, 365  
     diagnóstico e critérios de classificação, 364  
     manifestações clínicas, 363  
     manifestações laboratoriais, 365  
     prognóstico, 366  
     tratamento, 366  
   artrite reativa, 358  
     antibióticos, 362  
     curso e prognóstico, 361  
     diagnóstico, 361  
     drogas modificadoras da atividade da  
       doença, 362  
     manifestações clínicas, 358  
     manifestações laboratoriais, 360  
     tratamento, 362  
   e gravidez, 496  
   enteroartropatias, 368  
     diagnóstico, 368  
     tratamento, 369  
   espondilite anquilosante, 345  
     alterações clínicas articulares, 345  
     alterações clínicas extra-articulares, 346  
     antagonistas do fator de necrose tumoral  
       alfa, 356  
     anti-inflamatórios não hormonais, 355  
     corticosteroides, 355  
     diagnóstico, 352  
     drogas modificadoras da atividade da  
       doença, 357  
     fisioterapia e terapia ocupacional, 355  
     instrumentos de avaliação, 352  
     manifestações clínicas, 345  
     manifestações laboratoriais, 348  
     manifestações radiográficas, 348  
     metotrexato, 357  
     prognóstico e tratamento, 354  
     sulfassalazina, 357  
     tratamento das manifestações  
       extra-articulares, 357  
   etiopatogenia, 341  
   indiferenciada, 369  
   terapia imunológica, 671  
 Espondilodiscite de Andersson, 87  
 Esporotricose, 594  
 Esquizofrenia, 392  
 Estilo de vida, 633  
 Estreptococo, 508  
   erradicação do estreptococo, 516  
   evidência de infecção pelo, 513  
 Etanercepte, 532  
 Etoricoxibe, 645  
 Evento trombótico agudo, 481  
 Exame físico, 41  
   articulação temporomandibular (ATM), 45  
   coluna cervical e torácica, 46  
   coluna lombar, 47  
   cotovelos, 52  
   coxofemurais, 55  
   exame especial articular, 45  
   geral, 45  
   joelho, 58  
   mãos, 53  
   ombro, 49  
   pés, 62  
   punhos, 53  
   tornozelos, 62  
 Exame macroscópico, 628  
 Exercícios, 284  
 Exostoses, 202  
 Exposição de antígeno sequestrado, 21
- F**
- FACIT (*fibril-associated collagens with interrupted triple helix*), 6  
 Fadiga, 212  
 Falhas nas vias bioquímicas envolvidas nos  
   mecanismos de tolerância, 20  
 Fármacos  
   antifibróticos, 421  
   formadores de massa óssea ou anabólicos,  
     289  
 Fásia plantar, 206  
 Fasciite  
   eosinofílica, 547  
   plantar, 206  
 Fator antinúcleo (FAN), 66  
 Fator reumatoide, 72  
 Fatores hormonais, 26  
 Febre reumática, 120, 507  
   diagnóstico diferencial, 515  
   diagnóstico, 511  
   ecocardiograma, 515  
   eletrocardiograma, 514  
   epidemiologia, 507  
   estrutura do estreptococo, 508  
   etiopatogenia, 508  
   exames de imagem, 514  
   exames laboratoriais, 153  
   hemograma, 514  
   no adulto, 518  
   provas de atividade inflamatória, 514  
   quadro clínico, 511  
     artrite, 511  
     cardite, 512  
     coreia, 512  
     eritema marginado, 513  
     nódulos subcutâneos, 513  
   resposta imune na doença reumática, 509  
   susceptibilidade genética, 509  
   tratamento, 516  
     alívio dos sintomas, 516  
     erradicação do estreptococo, 516  
     profilaxia secundária, 517  
     vacina antiestreptocócica, 519  
 Fenilbutazona, 643  
 Fenômeno de Raynaud, 43, 548  
   tratamento, 419  
 Fibras  
   colágenas, 6  
   do tecido conjuntivo, 6  
   elásticas, 8  
   reticulares, 6  
 Fibroblastos, 3  
 Fibromatose plantar, 207



Fibromialgia  
 aminas biogênicas, 215  
 diagnóstico diferencial, 217  
 diagnóstico, 217  
 dor crônica, perspectiva psiquiátrica, 213  
 e transtornos psiquiátricos, 214  
 epidemiologia, 211  
 etiopatogenia, 214  
 imaginologia, 216  
 interações comportamentais neuroendócrinas  
   e imunológicas, 216  
 investigação laboratorial, 216  
 manifestações clínicas, 211  
 síndrome da fadiga crônica, 213  
 síndrome miofascial, 213  
 terapêutica, 218  
 Fisioterapia, 355  
 Flavivírus, 594  
 Fluorescência nuclear, 66  
 Formação óssea, 77  
 Fotossensibilidade, 382  
 Fraqueza muscular, 214  
 Frasco de Erlenmeyer, 110  
 Fratura(s), 207  
   de fêmur, 283  
   de punho, 283  
   vertebrais, 282  
 Frax®, 282  
 Fungos, 595  
 Fusão articular, 168

**G**

Gestação, 482  
 Golimumabe, 501  
 Gota, 28, 79, 98, 258, 259  
   no idoso, 267  
   toféica crônica, 261  
   tornozelo e pé, 204  
 Granulomatose  
   alérgica, na infância, 568  
   com poliangeíte, na infância, 567  
   eosinofílica com poliangeíte, na infância, 568  
 Grau de encurtamento do tríceps sural, 199  
 Gravidez, 299

**H**

Hálux  
   rígido, 205  
   valgo, 63, 205  
 Hanseníase, 597  
 Hemibalismo, 393  
 Hemocromatose, 99, 583  
 Hemofilia, 109, 577  
 Hemoglobínúria paroxística noturna, 580  
 Hemograma, 514, 557  
 Hemopatias com manifestações articulares, 573  
   crioglobulinemia, 582  
   doença de Gaucher, 582  
   doença falciforme, 579  
   hemocromatose, 583  
   hemofilia, 577  
   hemoglobínúria paroxística noturna, 582  
   histiocitose das células de Langerhans, 582

leucemias  
   agudas, 573  
   crônicas, 582  
 linfomas, 582  
 mieloma múltiplo, 582  
 púrpura vascular (Henoch-Schönlein), 581  
 síndrome linfoproliferativa autoimune, 583  
 síndromes mielodisplásicas, 583  
 Hemorragia  
   alveolar, 390  
   intraóssea, 109  
 Hepadnavírus (HBV), 594  
 Hepatite autoimune, 394  
 Hepatoesplenomegalia, 43, 538  
 Hérnia  
   de disco lombar, 181  
   discal, 122  
 Herpes-zóster, terapia imunológica, 678  
 Hidroxicloroquina, 499  
 Hipercalcúria, 291  
 Hiperextensão do tornozelo e artelhos, 199  
 Hiperlordose, 48  
 Hiperparatireoidismo, 102  
 Hipertensão pulmonar, 390  
   tratamento, 422  
 Hipertireoidismo, 298  
 Hiperuricemia, 258, 259  
 Hipocondria, 392  
 Hipoglicemiante oral, interação medicamentosa  
   com aines, 642  
 Hipotireoidismo, 101, 298  
 Histiocitose das células de langerhans, 581  
 Histoplasmosse, 596  
 História da moléstia atual, 41  
 Hormônios, 379  
*Horror autotoxicus*, 15

**I**

Ibandronato, 289  
 Ibuprofeno, 644  
 Icterícia, 394  
 Identificação, 41  
 Imaginologia, 82  
 Imipramina, 219  
 Imunização com antígeno heterólogo, 19  
 Imunobiológicos, 703  
 Imunocomplexos, 445  
 Imunofluorescência indireta em células hep-2, 67  
 Imunoglobulina IgE, 444  
 Imunopatologia, 15  
 Imunossupressores, 439, 661  
   azatioprina, 662  
   ciclofosfamida, 661  
   ciclosporina, 663  
   clorambucil, 664  
   inibidores da calcineurina, 663  
   micofenolato mofetil, 663  
   tacrolimo, 663  
 Inapetência, 43  
 Incapacitação, 235  
 Indometacina, 644  
 Infecções  
   bacterianas, 698  
   terapia imunológica, 677

em reumatologia, 698  
 em tratamento com anti-TNF, 702  
 em tratamento com imunobiológicos, 701  
 fúngicas, 700  
   terapia imunológica, 678  
 parasitárias, 701  
 viróticas, 700  
 Infiltração(ões)  
   articulares, 634  
   guiadas por imagem, 693  
   intra-articulares, 687, 688  
   periarticulares, 634, 687, 689  
 Infliximabe, 533  
 Inibidores  
   da calcineurina, 663  
   de fator de necrose tumoral, 500  
   específicos da COX-2, 645  
   seletivos da COX-2, 645  
 Insuficiência cardíaca, 672  
 Interação entre as vias wnt, bmp e  
   esclerostina, 279

**J**

Jerk test, 135  
 Joanetes, 202  
 Joelho(s), 186  
   bursites, 192  
   com desvio em varo, 59  
   condromalácia patelar, 188  
   desbridamento, 193  
   doença de Osgood-Schlatter, 192  
   doença de Sinding-Larsen-Johansson, 192  
   dor à palpação da interlinha articular, 189  
   dor de origem femoropatelar, 188  
   dor de origem meniscal, 189  
   dor de origem osteocondral, 192  
   dor de origem sinovial, 191  
   dor peripatelar, 191  
   envelope de função, 188  
   exame físico, 58  
   lesão condral traumática, 193  
   meniscectomia parcial, 191  
   meniscectomia total, 191  
   microfratura, 193  
   osteoartrite, 194  
   osteonecrose, 192  
   plica sinovial, 191  
   sinal de Apley, 190  
   sinal de McMurray, 189  
   sinovite  
   pós-traumática, 191  
   secundária a doenças autoimunes, 191  
   vilonodular, 191  
   transplante autólogo  
   de condrocito, 194  
   osteocondral, 193

**L**

Leflunomida, 323, 439, 500, 657  
 Lesão(ões)  
   condral traumática, 193  
   renal, 262  
   discoides, 382



estruturais, 85, 87  
 inflamatórias, 84, 86  
 traumáticas, tornozelo e pé, 203  
 tumorais articulares, 621

Leucemias  
 agudas, 573  
 crônicas, 583

Leucopenia, 386

*Lift off test*, 133

Ligamentos, 12

Linfócito(s), 5  
 B, 23  
 T, 21, 446

Linfomas, 582

Linfonodopatia, 43

Líquido sinovial, 118

Litíase renal por ácido úrico, 262

Lítio  
 interação medicamentosa com AINEs, 642

Lordose, 48

Lumiracoxibe, 646

Lúpus  
 anticoagulante, 476  
 eritematoso sistêmico, 106  
 anormalidades imunológicas, 380  
 anticoncepção, 404  
 comprometimento articular, 399  
 comprometimento cardiopulmonar, 399  
 comprometimento cutâneo, 398  
 comprometimento hematológico, 399  
 comprometimento neuropsiquiátrico, 400  
 comprometimento renal, 400  
 cutâneo crônico, 384  
 cutâneo subagudo, 384  
 diagnóstico laboratorial, 395  
 diagnóstico, 380  
 doença refratária, 402  
 doença vascular, 389  
 e gravidez, 486  
 epidemiologia, 378  
 etiopatogenia, 379  
 fatores ambientais, 379  
 fatores genéticos, 379  
 fatores hormonais, 379  
 fertilidade, 404  
 glomerulonefrite  
 difusa, 388  
 esclerosante avançada, 389  
 focal, 388  
 membranosa, 389  
 mesangial mínima, 388  
 mesangial proliferativa, 388  
 gravidez, 404  
 induzido por medicamentos, 395  
 manifestações cardiovasculares, 390  
 manifestações cutâneas, 382  
 manifestações gastrointestinais, 394  
 manifestações hematológicas, 385  
 manifestações musculoesqueléticas, 382  
 manifestações neuropsiquiátricas, 392  
 manifestações oculares, 394  
 manifestações pulmonares, 389  
 manifestações renais, 386  
 na infância, 537  
 diagnóstico, 537  
 epidemiologia, 537

evolução, 542  
 manifestações clínicas, 538  
 prognóstico, 542  
 tratamento, 541

nefrite tubulointersticial, 389

neonatal, 405

neoplasias, 405

quadro clínico, 382

reposição hormonal, 404

terapia imunológica, 672, 676

terapias experimentais, 402

tratamento, 397  
 de indução, 401  
 de manutenção, 402  
 medicamentoso, 398  
 vacinação, 405

neonatal, e gravidez, 490

Luxação(ões)  
 alta, 183  
 baixa, 183  
 tornozelo e pé, 203

## M

Macrófagos, 4

Manguito rotador do ombro, 129

Manifestações  
 extra-articulares, 357  
 não trombóticas, 481

Manobra  
 de Adson, 47  
 modificada, 134  
 de Appley, 164  
 de compressão látero-lateral do antepé, 200  
 de Ducroquet-Kelikian, 200  
 de Finkelstein, 53, 54  
 de Hawkins, 131  
 de Lewin, 58  
 de Mennel, 58  
 de Neer, 131  
 de Patrick, 58  
 de Thomas, 164  
 de Volkman, 58  
 de Yocum, 132

Mão, 154  
 contratura de Dupuytren, 155  
 dedo em gatilho, 156  
 dedo saltante, 156  
 exame físico, 53  
 síndrome de Quervain, 154  
 síndrome dolorosa regional complexa, 156

Marcadores bioquímicos  
 da formação óssea, 77  
 da reabsorção óssea, 77  
 da remodelação óssea, 75  
 em artropatias microcristalinas, 79

Mastócitos, 4, 444

Matriz extracelular, 5

Mecanismos de defesa do paciente, 630

Mecanismos de tolerância  
 vias bioquímicas envolvidas nos 20

Medicamentos imunobiológicos, 668  
 antagonistas de receptores, 669  
 anti-interleucina-12/23, 670, 681  
 anti-interleucina-17, 670, 681

anticorpos monoclonais, 668

antifator estimulante de colônia de  
 granulócitos e macrófagos, 670, 681

antirreceptor ativador do fator nuclear kB  
 ligante, 670

antissimulador do linfócito B, 670

artrite idiopática juvenil, 671

artrite reumatoide, 670

bloqueador da coestimulação de célula T, 669

bloqueadores da interleucina-1, 669, 681

bloqueadores da interleucina-6, 670, 681

bloqueadores do fator de necrose tumoral, 669

cirurgias, 680

combinação de imunobiológicos, 680

comparações de eficácia e segurança, 680

esclerose sistêmica, 677

espondiloartrites, 671

esquemas de retirada, 680

gestação, 680

herpes-zóster, 678

idosos, 679

imunogenicidade, 679

indução de outras doenças autoimunes, 679

infecções  
 bacterianas, 677  
 fúngicas, 678

insuficiência cardíaca, 672

lactação, 680

lúpus eritematoso sistêmico, 672, 676

miopatias inflamatórias idiopáticas, 676

neoplasias, 678

osteoporose, 672

proteínas fusionadas, 669

próteses articulares, 679

reações alérgicas, 678

sarcoidose, 676

síndrome de Sjögren, 676

tempo de terapia, 680

terapia anti-Blys, 681

terapia anticélula B, 669, 681

tuberculose, 678

uveítes não infecciosas, 676

vacinação, 672

vasculites sistêmicas, 676

Medicamentos na gravidez e amamentação, 498

Medicina nuclear, 90

Médico da empresa, 236

Médico assistente, 237

Médico perito, 237

Meloxicam, 645

Meningite asséptica, 393

Meniscectomia  
 parcial, 191  
 total, 191

Meniscos, 61

Mensuração do arco de movimento da  
 tibiotársica, 199

Metástase óssea, 618

Metatarsalgias, 202

Metatarsalgias, 205

Metatarso, 208

Metotrexato, 322, 357, 439, 499, 654  
 interação medicamentosa com aines, 642

Micetomas, 594

Micobactérias, 597

Micofenolato de mofetil, 439, 500, 663



Micoses, 208  
 Microarquitetura, 276  
 Microfratura, 193  
 Mielite transversa, 393  
 Mieloma múltiplo, 582, 617  
 Mimetismo molecular, 18  
   em doenças autoimunes, 19  
 Mineralização, 276  
 Minociclina, 665  
 Miocardite, 390  
 Miopatias inflamatórias idiopáticas  
   terapia imunológica, 676  
 Miosite, 382  
 Moduladores seletivos do receptor  
   estrogênico, 289  
 Monoartrite, 118  
 Morfeia  
   circunscrita, 545  
   generalizada, 546  
   linear, 546  
   mista, 546  
   panesclerótica, 546  
 Morte  
   celular programada, 22  
   fetal, 482

## N

Naproxeno, 644  
 Navicular, 208  
 Nefrite  
   hereditária, 7  
   lúpica, 539  
 Nefropatia(s)  
   aguda por ácido úrico, 262  
   lúpica, 387  
   por uratos, 262  
 Neoplasias  
   terapia imunológica, 678  
 Nervo radial, 148  
 Neuroma de Morton, 209  
 Neuropatia periférica, 393  
 Nexo causal, 235  
 Nimesulida, 645  
 Novos biomarcadores, 557

## O

Ocronose, 99  
 Oligoartrite  
   persistente ou estendida, 522  
 Ombro  
   anatomia funcional, 128  
   biomecânica, 128  
   congelado, 141  
   exame físico, 49  
 Ósseos marmóreos, 182  
 Osso  
   navicular acessório, 209  
   trígono, 209  
 Osteófitos, 104  
 Osteíte, 86  
   deformante, 179  
   fibrosa cística, 102  
   sifilítica, 109

Osteoartrite, 30, 194, 241  
   atividades da vida diária e  
     ocupacionais, 252  
   cirurgia, 255  
   coluna  
     cervical, 249  
     lombar, 249  
     torácica, 249  
   coxofemorais, 247  
   diagnóstico, 250  
   diagnóstico diferencial, 250  
   do quadril, 164, 181  
   educação e apoio psicológico, 251  
   epidemiologia, 241  
   esquema terapêutico, 255  
   etiopatogenia, 242  
   exercícios e repouso, 251  
   fármacos de ação lenta, 253  
   fármacos sintomáticos de curta duração, 253  
   hiperostose senil anquilosante, 249  
   joelhos, 248  
   mãos, 248  
   medicação intra-articular, 254  
   medicina física, 252  
   obesidade e dieta, 252  
   órteses, 252  
   osteoartrite(s)  
     centrais, 248  
     generalizada idiopática, 248  
   profilaxia e prognóstico, 258  
   proteção articular, 252  
   quadro clínico, 244  
   tornozelo e pé, 204  
   tratamento  
     farmacológico, 253  
     não farmacológico, 251  
 Osteoartrose, 30, 96, 123  
   do quadril, 164  
   glenoumeral, 143  
 Osteoblastoma, 610  
 Osteoblastos, 5  
 Osteoclastos, 5  
 Osteocondrites, 208  
 Osteocondroma, 612  
 Osteocondromatose  
   articular, 621  
   sinovial, 111  
 Osteogênese imperfeita, 7  
 Osteoma osteoide, 610  
   intra-articular, 110  
 Osteomalacia, 100  
 Osteomielite, 208  
 Osteonecrose, 192, 382  
   avascular, 539  
   da cabeça femoral, 170  
 Osteopenia, 100  
 Osteoporose, 99, 273, 534  
   alendronato, 288  
   bisfosfonatos, 286  
   cálcio, 284  
   calcitonina, 289  
   denosumabe, 289  
   densidade mineral óssea, 274  
   densitometria óssea, 280  
   desequilíbrio na remodelação  
     óssea, 277

do quadril, 182  
 exercícios, 284  
 fármacos formadores de massa óssea ou  
   anabólicos, 289  
 fratura(s)  
   de fêmur, 283  
   de punho, 283  
   vertebrais, 282  
 Frax®, 282  
 ibandronato, 289  
 induzida por corticoide, 290  
 interação entre as vias Wnt, BMP e  
   esclerostina, 279  
 microarquitetura, 276  
 mineralização, 276  
 moduladores seletivos do receptor  
   estrogênico, 289  
 osteoporose induzida por  
   corticoide, 290  
 prevenção da, 559  
 prevenção  
   de quedas em idosos, 290  
   e tratamento, 284  
 qualidade óssea, 275  
 ranelato de estrôncio, 290  
 remodelação óssea, 276  
 resistência óssea, 277  
 risedronato, 288  
 terapia  
   de reposição hormonal, 286  
   imunológica, 672  
 teriparatida, 290  
 transitória, 179  
 tratamento da fratura, 290  
 vitamina D, 285  
 zoledronato, 289  
 Osteossarcoma, 611  
 Osteotomias, 168, 178  
 Oxicans, 644

## P

Palm-up test, 132  
 Paniculite lúpica, 384  
 Paracetamol, 498  
 Paracoccidiodomicose, 596  
 Paratireoides, 298  
 Parkinsonismo, 393  
 Parvovírus b19, 593  
 Patela flutuante, 59  
 Pé(s)  
   cavo, 206  
   com carga, 199  
   exame físico, 62  
   plano, 206  
 Penicilina  
   alergia à, 518  
 Pericardite, 390  
 Período intercrítico, 261  
 Peritendinite, 224  
 Personalidade pré-depressiva, 213, 214  
 Pesquisa  
   de antígeno HLA-B27, 75  
   de autoanticorpos, 65  
   de cristais, 628



de infecções latentes, 672  
 de tuberculose latente, 672  
 sorológica, 672  
 Planigrafia, 82  
 Plasmocitoma, 616  
 Pleurite, 539  
 Plica sinovial, 191  
 Poliangiíte  
   granulomatosa, 454, 460  
   eosinofílica, 454, 459  
   microscópica, 454, 461  
 Poliarterite  
   nodosa, 454, 457  
   na infância, 567  
 Poliartrite, 119  
   crônica das mãos, 120  
   fator reumatoide  
     negativo, 523  
     positivo, 523  
 Polimiosite  
   e gravidez, 495  
     avaliação de atividade e resposta ao  
       tratamento, 559  
     critérios diagnósticos, 558  
     curso, 559  
     diagnóstico, 554  
     diagnóstico diferencial, 558  
     epidemiologia, 554  
     etiopatogenia, 554  
     exames complementares, 557  
     prognóstico, 559  
     tratamento, 558  
       farmacológico, 558  
 Polimorfismo  
   clínico, 140  
   evolutivo, 141  
   radiográfico, 140  
 Prevenção  
   de quedas em idosos, 290  
   e tratamento, 284  
 Previdência social, 238  
 Prostaglandinas, 420  
 Proteína  
   C reativa, 514  
   fusionadas, 669  
 Proteinúria, 541  
 Próteses totais do quadril, 170  
 Prova  
   da “gaveta” da metatarsofalângica, 200  
   da “ponta dos pés”, 199  
   da redutibilidade das deformidades em  
     garra ou martelo dos artelhos, 200  
   de Jack, 199  
 Psicose de origem orgânica, 393  
 Pulsoterapia, 651  
 Punho(s), 149  
   eletroneuromiografia, 152  
   exame físico, 53  
   ressonância magnética, síndrome do  
     túnel de carpo, 152  
   síndrome do canal de guyon, 153  
   teste de phalen, 151  
   teste de tincl, 151  
   túnel ulnar, 153  
 Púrpura  
   anafilactóide

na infância, 561  
 de Henoch-Schönlein, 581  
   na infância, 561  
 vascular, 582

## Q

Quadril  
   anatomia básica e biomecânica, 162  
   artrite deformante, 164  
   artrite hipertrófica, 164  
   artrodese do quadril, 168  
   artrodese, 178  
   artroplastia total do quadril na artrite  
     reumatoide, 178  
   artroplastias do quadril, 170  
   artrose senil do quadril, 164  
   bursite trocantérica, 180  
   coxartrose, 164  
   displásico, 183  
   doença de albers schomberg, 182  
   doença de paget, 179  
   em ressaltado ou estalante  
     (*snapping hip*), 181  
   espondilite anquilosante, 178  
   exame físico, 163  
   fusão articular, 168  
   hérnia de disco lombar, 181  
   manobra de appley, 164  
   manobra de thomas, 164  
   ósseos marmóreos, 182  
   osteíte deformante, 179  
   osteoartrite do quadril, 164, 181  
   osteoartrose do quadril, 164  
   osteonecrose da cabeça femoral, 170  
   osteopetrose do quadril, 182  
   osteoporose transitória, 179  
   osteotomia(s), 168, 178  
   próteses totais do quadril, 170  
   quadril em ressaltado ou estalante  
     (*snapping hip*), 181  
   quadril reumatoide, 176  
     anquilose, 177  
     artrite idiopática juvenil, 177  
     cístico ou necrótico, 177  
     degenerativo, 177  
     displásico, 177  
     mutilante ou destrutiva, 177  
     protrusão acetabular, 176  
     tipo leve, 176  
   reumatoide, 176  
     anquilose, 177  
     artrite idiopática juvenil, 177  
     cístico ou necrótico, 177  
     degenerativo, 177  
     displásico, 177  
     mutilante ou destrutiva, 177  
     protrusão acetabular, 176  
     tipo leve, 176  
   síndrome da dor peritrocantérica, 180  
   síndrome do piriforme, 181  
 Qualidade óssea, 275  
 Queixa(s)  
   articulares, 41  
   principal, 41

## R

Radiografia, 82  
 Radioisótopos  
   infiltrações osteoarticulares, 690  
 Radiologia  
   síndrome dolorosa regional complexa, 158  
 Ranelato de estrôncio, 290  
 Raquitismo, 100  
 Rash malar, 382  
 Reabilitação, 235  
   em doenças reumáticas, 684  
 Reabsorção óssea, 77  
 Reação de fase aguda, 557  
 Reações alérgicas  
   terapia imunológica, 678  
 Relação médico-paciente, 33  
   aplicação prática, 34  
   caso de febre reumática, 36  
   caso de lombalgia crônica, 36  
   caso de osteoartrite, 35  
   caso lúpico, 35  
   caso reumatoide, 34  
 Remodelação óssea, 29, 276  
 Repouso no leito, 518  
 Resistência óssea, 277  
 Responsabilidade ética e legal 233  
 Ressecção  
   ampla, 609  
   intralesional, 608  
   marginal, 608  
   radical, 609  
 Ressonância magnética, 83  
   de músculos, 437  
   síndrome do túnel de carpo, 152  
   síndrome dolorosa regional complexa, 158  
 Retrovírus, 593  
 Risedronato, 288  
 Rituximabe, 501, 533  
 Rotura do tendão da cabeça longa do  
   bíceps, 133  
 Rubor, 42  
 Rupturas do menisco, 61

## S

Sais de ouro, 323, 661  
 Salicilatos, 498, 643  
 Sarcoidose  
   terapia imunológica, 676  
 Sarcoma  
   de Ewing, 615  
   osteogênico, 610  
 Secura, 337  
 Sentimento sensorial, 214  
 Significado do sintoma, 630  
 Simpatectomia, 420  
 Sinal  
   de Apley, 190  
   de Lasègue, 51  
   de McMurray, 189  
   de “muitos dedos”, 200  
   de Winberger, 109  
 Sincondroses, 11  
 Sindesmófitos, 87



## Síndrome

antifosfolípide, 540  
 antifosfolípídica, 474  
   antifosfolípídica catastrófica, 480  
   catastrófica, 480, 483  
   classificação, 476  
   complicações obstétricas, 477  
   diagnósticos, 476  
   heterogeneidade e cofatores, 474  
   histórico, 474  
   lúpus anticoagulante, 476  
   manifestações cardíacas, 479  
   manifestações clínicas, 477  
   manifestações dermatológicas, 479  
   manifestações hematológicas, 479  
   manifestações neurológicas, 480  
   manifestações pulmonares, 479  
   manifestações renais, 479  
   patogenicidade, 475  
   testes laboratoriais, 475  
   tratamento, 480  
   tromboses arteriais e venosas, 477  
 autoimune linfoproliferativa, 20  
 da dor peritrocantérica, 180  
 da fadiga crônica, 213  
 de Alport, 7  
 de ativação macrófaga, 540  
 de Canale-Smith, 20  
 de Churg-Strauss, na infância, 568  
 de Cogan, 453, 462  
 de dor complexa, 51  
 de Ehlers-Danlos, 7  
 de Evan, 386  
 de Milkman, 100  
 de Osgood-Schlatter, 59  
 de Quervain, 154  
 de Sjögren, 329  
   análise histológica, 333  
   autoanticorpos, 332  
   diagnóstico, 334  
   etiopatogênese, 331  
   manifestações clínicas glandulares, 329  
   manifestações sistêmicas, 330  
   prognóstico, 338  
   tratamento das manifestações  
     sistêmicas, 338  
   tratamento dos sintomas de secura, 337  
   tratamento, 337  
 de superposição, 471  
 do "pulmão retraído", 390  
 do anticorpo antifosfolípide, e gravidez, 491  
 do canal de Guyon, 153  
 do impacto, 130  
 do interósseo posterior, 149  
 do ombro de Milwaukee, 270  
 do piriforme, 181, 184  
 do túnel cubital, 147  
 do túnel do carpo, 149  
   causas da, 225  
 do túnel radial, 149  
 do túnel tarsiano, 209  
 dolorosa regional complexa, 156  
 e gravidez, 495  
 linfoproliferativa autoimune, 23, 583  
 mielodisplásicas, 583  
 miofascial, 213

## POEMS, 299

terapia imunológica, 676  
 vasculíticas na infância, 561  
   arterite de Takayasu, 565  
   doença de Behçet, 567  
   doença de Kawasaki, 562  
   granulomatose alérgica, 568  
   granulomatose com poliangeíte, 567  
   granulomatose eosinofílica com  
     poliangeíte, 568  
   poliarterite nodosa, 567  
   púrpura anafilactoide, 561  
   púrpura de Henoch-Schönlein, 561  
   síndrome de Churg-Strauss, 568  
   vasculite primária do sistema nervoso  
     central, 568  
   vasculites secundárias, 569  
 vasculíticas, 441  
   classificação do colégio americano de  
     reumatologia, 450  
   classificação pelo calibre dos vasos, 451  
   classificação, 450  
   diagnóstico clínico, 448  
   epidemiologia, 442  
   exames subsidiários, 448  
   fisiopatogenia, 443  
   laboratório, 448  
   mecanismo tipo I, 444  
   mecanismo tipo II, 444  
   mecanismo tipo III, 445  
   mecanismo tipo IV, 446

## Sínfises, 11

## Sinoviomias, 110

## Sinovite, 350

pós-traumática, 191  
 secundária a doenças autoimunes, 191  
 vilonodular, 191  
   pigmentada, 110, 622

## Sintomas gerais, 43

## Sistema

cardiovascular, 44  
 digestivo, 44  
 do complemento, 73  
 esquelético, 10  
 muscular, 9  
 musculoesquelético, 3, 9  
 nervoso, 44  
 respiratório, 44

## Subpopulações Th1, 446

## Sulfassalazina, 322, 357, 499, 660

## Superantígenos

ação de 20

## Suprarrenais, 299

## T

## Tacrolimo, 663

## Talassemia, 110

## Talidomida, 664

## Tálus, 208

## Tecido

adiposo, 8  
 cartilaginoso, 9  
 conjuntivo, 3  
 propriamente dito, 8

elástico, 8

hematopoiético, 8

mucoso, 8

muscular, 9

ósseo, 10

## Tendão(ões), 12

do infraespinal, 129  
 do músculo subescapular, 129  
 do redondo menor, 129  
 do supraespinal, 129

## Tendinite(s), 207

calcária, 140  
 calcificante, 141, 224  
 estenosante, 53  
 radiologia convencional, 95

## Tendinopatias, 89, 223

## Tenossinovite(s), 89, 224

## Terapia

anti-blys, 681  
 anticélula B, 669, 681  
 de reposição hormonal, 286  
 física e ocupacional, 633  
 ocupacional, 355  
 pós-parto, 483

## Teriparatida, 290

## Teste(s)

anteroposterior, 134  
 apreensão, 51  
   para o deslocamento da patela, 59  
 da apreensão, 134  
 da gaveta, 61  
 de Adson, 47  
 de avaliação da integridade dos tendões, 132  
 de compressão de Apley, 62  
 de Froment, 147  
 de Gerber, 133  
 de hiperabdução bilateral, 134  
 de identificação de tendinite, 131  
 de Jobe, 132  
 de Lasègue, 49  
 de Mc-Murray, 61  
 de Patte, 133  
 de Phalen, 54, 151  
 de queda do braço, 51  
 de recentragem, 135  
 de retirada, 133  
 de Roos, 134  
 de Speed, 132  
 de Tinel, 151  
   para túnel do carpo, 54  
 de Trendelenburg, 57  
 de Wartenberg, 147  
 de Wright, 134  
 de Yergason, 51, 132  
 do cotovelo de tenista, 53  
 do ressaltado posterior, 135  
 para a instabilidade glenoumeral, 134  
 para a síndrome do desfiladeiro torácico, 134  
 para APL negativos em vigência de  
   trombose, 483  
   para derrames pequenos, 59  
 Tireoide, 298  
 Tireoidite, 540  
   autoimune, 298  
 Tocilizumabe, 501, 533  
 Tofos, 99



- Togavírus, 592  
 Tolerância imunológica, 16  
 Tomografia computadorizada, 83  
   síndrome dolorosa regional complexa, 158  
 Tomografia linear, 82  
 Tornozelo e pé  
   afecções articulares, tornozelo e pé, 203  
   alterações do arco plantar, 206  
   anamnese, 198  
   anatomia, 197  
   articulação mediotársica ou talonavicular e calcaneocuboídea, 198  
   articulação subtalar, 198  
   articulação tarsometatarsica, 198  
   articulações interfalângicas, 198  
   articulações metatarsofalângicas, 198  
   artrite psoriásica, tornozelo e pé, 204  
   artrite reumatoide, tornozelo e pé, 203  
   artrites, tornozelo e pé, 203  
   bursites, 207  
   calcâneo, 208  
   calosidades interdigitais, 202  
   complexo articular de Chopart, 198  
   complexo articular de Lisfranc, 198  
   deformidades dos dedos, 202  
   deformidades dos dedos, pés, 206  
   disfunção e rupturas tendinosas, 207  
   doença de Freiberg, 208  
   doença de Köhler, 208  
   doença de Sèver, 208  
   dor irradiada, na região calcânea, 209  
   entorses, tornozelo e pé, 203  
   exame físico, 62, 198  
   exostoses, 202  
   fáscia plantar, 206  
   fasciite plantar, 206  
   fibromatose plantar, 207  
   fraturas, 207  
   gota, tornozelo e pé, 204  
   grau de encurtamento do tríceps sural, 199  
   hálux rígido, 205  
   hálux valgo, 205  
   hiperextensão do tornozelo e artelhos, 199  
   joanetes, 202  
   lesões traumáticas, tornozelo e pé, 203  
   luxações, tornozelo e pé, 203  
   manobra de compressão látero-lateral do antepé, 200  
   manobra de Ducroquet-Kelikian, 200  
   mensuração do arco de movimento da tibiotársica, 199  
   metatarsalgias, 202, 205  
   metatarso, 208  
   micoses, 208  
   navicular, 208  
   neuroma de Morton, 209  
   osso navicular acessório, 209  
   osso trígono, 209  
   osteoartrites, tornozelo e pé, 204  
   osteocondrites, 208  
   osteomielite, 208  
   pé, 197  
     cavo, 206  
     carga, 199  
     plano, 206  
   prova da “gaveta” da metatarsofalângica, 200  
   prova da “ponta dos pés”, 199  
   prova da redutibilidade das deformidades em garra ou martelo dos artelhos, 200  
   prova de Jack, 199  
   sinal de “muitos dedos”, 200  
   síndrome do túnel tarsiano, 209  
   tálus, 208  
   tendinites, 207  
   tuberculose, 208  
 Transferência, 630  
 Transplante autólogo  
   de células-tronco, 326  
   de condrocito, 194  
   osteocondral, 193  
 Transtornos  
   de personalidade, 392  
   psiquiátricos, fibromialgia, 214  
 Tratamento da fratura, 290  
*Treponema pallidum*, 603  
 Trombocitopenia, 386  
 Trombose(s)  
   arteriais e venosas, 477  
   prévia à gestação, 483  
 Tuberculose, 208, 598  
   artrite periférica, 599  
   doença de Poncet, 600  
   e anti-TNF, 602  
   entesite, 600  
   osteomielite/dactilite, 600  
   terapia imunológica, 677  
 Tumor(es), 125  
   das articulações, 110  
   gigantocelular, 615  
   marrom do hiperparatireoidismo, 620  
   neuroectodérmico primitivo, 616  
   ósseos  
   avaliação por imagem, 608  
   classificação, 608  
   estadiamento, 608  
   formadores de cartilagem, 612  
     condroblastoma, 613  
     condroma, 613  
     condrossarcoma, 614  
     encondroma, 613  
     osteochondroma, 612  
   formadores de osso, 610  
     osteoblastoma, 610  
     osteoma osteoide, 610  
     osteossarcoma, 611  
     sarcoma osteogênico, 611  
   gigantocelular, 614  
   lesões tumorais articulares, 620  
   condromatose, 620  
   osteocondromatose articular, 620  
   sinovite vilonodular pigmentada, 622  
   metástase óssea, 617  
   neuroectodérmico primitivo, 615  
   ósseos de natureza neoplásica não definida, 618  
   cisto ósseo aneurismático, 619  
   displasia fibrosa, 619  
   doença óssea de Paget, 620  
   tumor marrom do hiperparatireoidismo, 619  
   plasmocitoma/mieloma múltiplo, 616  
   quadro clínico dos, 606  
   sarcoma de Ewing, 615  
   tratamento, 608  
 Túnel  
   cubital, 147  
   ulnar, 153  
 Tutela legal, 233
- U**
- Ultrassonografia, 90  
   artrite psoriásica, 91  
   artrite reumatoide, 91  
   esclerose sistêmica, 94  
   microcristalinas, 91  
   osteoartrites, 92  
   reumatismo de partes moles, 91  
   vasculites, 92  
 Uso *off label*, 673  
 Uveíte(s)  
   anterior crônica, tratamento da, 534  
   não infecciosas, terapia imunológica, 676
- V**
- Vacina antiestreptocócica, 519  
 Valência de antígenos próprios, 19  
 Vasculite(s)  
   associada  
   à neoplasia, 464  
   ao ANCA, 453  
   a doenças sistêmicas, 453  
   com etiologia identificada, 453  
   com presença de imunocomplexo depositado na parede dos pequenos vasos, 453  
   crioglobulinêmica, 463  
   e gravidez, 495  
   em vasos de calibre variável, 453, 465  
   limitada a um território ou órgão, 453  
   nas doenças autoimunes sistêmicas, 465  
   por anticorpo antimembrana basal, 453  
   por IgA, 461  
   precipitada por drogas/adjuvantes, 462  
   primária do sistema nervoso central, na infância, 568  
   retiniana e/ou da coróide, 394  
   secundárias, na infância, 569  
   sistêmicas, terapia imunológica, 676  
   urticiforme hipocomplementêmica, 464  
 Vasodilatadores, 420  
 Velocidade de hemossedimentação, 514  
 Venlafaxina, 219  
 Vias bioquímicas  
   mecanismos de tolerância, 20  
 Vírus, 592  
 Viscosuplementação  
   infiltrações osteoarticulares, 692  
 Vitamina D, 285, 541
- Z**
- Zoledronato, 289